Aus der Abteilung Dermatologie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Fischer
der Hautklinik der Universität Tübingen

HORMONELLE VERÄNDERUNGEN BEIM LYMPHÖDEM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Gottfried Najuch
aus Oberndorf

1980

Aus der Abteilung Dermatologie III
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. H. Fischer
der Hautklinik der Universität Tübingen

HORMONELLE VERÄNDERUNGEN BEIM LYMPHÖDEM

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
Gottfried Najuch
aus Oberndorf

1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Dekan: Prof. Dr. H. Heimann
Berichterstatter: Prof. Dr. H. Fischer

Herrn Professor Dr. med. H. Fischer danke ich für die Überlassung des Themas der Arbeit, seine Ratschläge und seine freundliche Unterstützung.

Dank gebührt dem Labor der Universitäts-Hautklinik Tübingen unter der Leitung von Herrn Professor Dr. med. Adam für die Durchführung der Hormonanalysen.

Für die Beratung in Fragen der statistischen Auswertung bedanke ich mich bei den Mitarbeitern des Instituts für medizinische Dokumentation und Datenverarbeitung der Universität Tübingen.

INHALTSVERZEICHNIS:

1.	EINLEITUNG	1
2.	QUELLEN UND METHODEN	3
2.1.	Angaben zum Untersuchungsgut	3
2.1.1.	Anzahl und Altersverteilung	3
2.1.2.	Erkrankungsdauer	3
2.1.3.	Lokalisation des Ödems	4
2.2.	Allgemeine klinische Untersuchungsmethoden	5
2.3.	Hormonuntersuchungen	6
2.3.1.	Schilddrüsenhormone	6
2.3.2.	Gonadotropine	8
2.3.3.	Nebennierenrindenhormone	9
2.4.	Radiologische und histologische Untersuchungsmethoden	12
2.5.	Gynäkologische Untersuchungsbefunde	12
2.6.	Statistische Auswertung	13
2.7.	Einteilung der verschiedenen Lymphödemformen	14
3.	ERGEBNISSE	16
3.1.	Schilddrüsenhormone	16
3.2.	Gonadotropine	18
3.3.	Hormone der Nebennierenrinde	22
3.3.1.	Untersuchung des Gesamtkollektivs	22
3.3.2.	Prüfung eventueller Störfaktoren	31
3.3.2.1.	Einnahme von Ovulationshemmern	31
3.3.2.2.	Einfluß verschiedener Zyklusphasen und der Postmenopause	33
3.3.2.3.	Einfluß des Körpergewichtes	34

3.3.3.	Untersuchung nach unterschiedlicher Ätiologie	36
3.3.4.	Untersuchung nach verschiedenen Merkmalen des Ödems	40
3.3.4.1.	Erkrankungsdauer	40
3.3.4.2.	Ausprägungsgrad des Ödems	40
3.3.4.3.	Konsistenz des Ödems	42
3.3.4.4.	Ödem bei rezidivierendem Erysipel	44
3.3.5.	Untersuchung nach verschiedenen Ergebnissen klinisch-diagnostischer Verfahren	44
3.3.5.1.	Röntgenologische Untersuchungsverfahren	44
3.3.5.2.	Isotopenmethode	45
3.3.5.3.	Histologie	47
4.	DISKUSSION	48
4.1.	Schilddrüsenhormone	48
4.2.	Gonadotropine	50
4.3.	Hormone der Nebennierenrinde	54
4.3.1.	Aussagekraft der 17-KS- und DHEA-Bestimmung	54
4.3.2.	Interpretation der dargestellten Ergebnisse	59
4.3.3.	Übereinstimmung der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen	66
4.3.4.	Wirkungen von Corticosteroiden und Auswirkungen eines Mangels auf das Bindegewebe	68
4.3.5.	Beeinflussung der Pathogenese des Lymphödems	71
4.3.6.	Therapeutische Konsequenzen	74
5.	ZUSAMMENFASSUNG	75
6.	LITERATURVERZEICHNIS	77

1. EINLEITUNG

Nach früheren eher vagen Vermutungen äußerte MEMMESHEIMER 1929 zum ersten Mal den konkreten Verdacht, ein von ihm beobachtetes Lymphödem sei ätiologisch auf hormonelle Veränderungen zurückzuführen (38).
In diese Richtung gingen in der Folge die Vermutungen vieler Autoren, wobei jedoch weder die Frage, welches endokrine Teilsystem in diesem Zusammenhang eine Rolle spielen könnte, noch die, welcher Art diese Rolle sei, eine Beantwortung fand (1; 6; 27; 36; 48).
Die diesen Vermutungen zugrunde liegenden Beobachtungen faßt BRUNNER in der Frage zusammen: "Warum ist das primäre Lymphödem signifikant ein Leiden des weiblichen Geschlechts, und warum liegt die Spitze des Manifestationsalters bei Mädchen und bei Knaben in den Pubertätsjahren?" Er folgert: "Die Annahme eines hormonellen Faktors, der das Ödem auslöst, drängt sich auf." (7)
Erkenntnisse über die Wirkung verschiedener Hormone auf Haut und Bindegewebe ließen die Annahme immer plausibler erscheinen, zumindest die pathogenetische Entwicklung des chronischen Lymphödems könne durch Veränderungen der hormonellen Situation beeinflußt und somit möglicherweise auch beeinflußbar sein (2; 4; 5; 43; 49; 54).

Die vorliegende Arbeit soll die Frage beantworten helfen, ob mit der Erkrankung des Lymphödems endokrinologische Störungen verknüpft sind.

Untersucht wurde die Funktion der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappen-Gonaden-Systems und der Nebennierenrinde.

Methodisch wurde die Schilddrüsenfunktion über die Bestimmung der Plasmakonzentration ihrer Hormone bzw. der Auslastung des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG) angegangen.

Als Parameter der HVL-Gonaden-Achse dienten die Ausscheidungsmengen der beiden Gonadotropine LH und FSH.

Zur Beurteilung der NNR-Funktion wurden die Ausscheidungsmengen an 17-Ketosteroiden (17-KS) und Dehydroepiandrosteron (DHEA) herangezogen. Zwar zeigen sie direkt nur eine Störung innerhalb des Androgenstoffwechsels an, indirekt erlauben sie aber aufgrund ihrer Stellung innerhalb der Corticoid-Biosynthese auch Rückschlüsse auf die Funktionslage der NNR.

2. QUELLEN UND METHODEN

2.1. Angaben zum Untersuchungsgut

2.1.1. Quellen, Anzahl und Altersverteilung

Die Untersuchung basiert auf den Krankenunterlagen von 77 Patientinnen mit Lymphödemen, die in den Jahren 1974 - 1976 in der Universitäts-Hautklinik Tübingen behandelt wurden. Die Altersverteilung gibt Tabelle 1 wieder:

Altersgruppe	Anzahl
15 - 19 Jahre	8
20 - 29 Jahre	18
30 - 39 Jahre	26
40 - 49 Jahre	14
50 - 59 Jahre	11

Tabelle 1: Altersverteilung

2.1.2. Erkrankungsdauer

Die Mehrzahl der Frauen leidet schon mehrere Jahre unter den Ödemen. Die mittlere Erkrankungsdauer liegt bei etwa 9 Jahren, es findet sich allerdings, wie Tabelle 2 zeigt, eine erhebliche Streubreite.

Erkrankungsdauer	Anzahl der Frauen
weniger als 1 Jahr	17
1 - 5 Jahre	21
6 - 10 Jahre	14
11 - 15 Jahre	5
16 - 20 Jahre	11
21 - 25 Jahre	4
26 - 30 Jahre	3
31 - 35 Jahre	2

Tabelle 2: Übersicht über die Erkrankungsdauer der untersuchten Patientinnen

2.1.3. Lokalisation des Ödems

Bei der Mehrzahl der Frauen wurde das Ödem am Unterschenkel beobachtet (bei 44), wobei Knöchel und Fuß sehr häufig miteinbezogen waren. Bei 21 Patientinnen erstreckte es sich bis auf den Oberschenkel, während es nur bei 7 Kranken ausschließlich auf Knöchel- und Fußbereich beschränkt blieb. Abgesehen von 13 Patientinnen, bei denen das Ödem an beiden Beinen gleichmäßig ausgeprägt war, trat bei den anderen Frauen eine auffällige Seitendifferenz zutage: Am linken Bein manifestierte sich das Ödem wesentlich häufiger oder trat stärker in Erscheinung als am rechten (38 gegenüber 21 Patientinnen). Dieser Unterschied erwies

sich bei der Prüfung mit dem Vorzeichentest als signifikant ($p = 0,05$).

In der Gruppe der Frauen, bei denen sich das Ödem neben dem Knöchel- und Fußbereich auf den Unterschenkel beschränkte, war diese Seitendifferenz noch deutlicher zu erkennen: Hier stehen den 29 Patientinnen, bei denen das Ödem nur am linken Bein oder links stärker als rechts aufgetreten war, nur 9 gegenüber mit vorwiegender Manifestation des Ödems am rechten Unterschenkel (Signifikanzniveau: $p = 0,01$). Bei 8 dieser Kranken zeigten sich beide Unterschenkel gleichmäßig verdickt.

Unter dem Gesichtspunkt der Ätiologie betrachtet findet sich bei den primären Formen dieselbe signifikante Bevorzugung des linken Beines (22 gegenüber 6 Patientinnen, $p = 0,01$). Eine gleichmäßige Manifestation an beiden Beinen zeigte sich hier bei 8 Frauen.

Ein Ödem des Armes wiesen 4 Frauen auf. Bei allen war eine Ablatio mammae, Lymphknotenexstirpation und eine postoperative Bestrahlung vorausgegangen.

2.2. Allgemeine klinische Untersuchungsmethoden

Neben der obligatorischen Thorax-Röntgenaufnahme wurden bei nahezu allen Patientinnen die in der Klinik üblichen Routine-Laborparameter einschließlich Blutbild, Elektrophorese, CRP, AST, ASTAT und RF bestimmt. Da die Thorax-

Röntgenbilder bei allen Kranken ohne erwähnenswerte Besonderheiten waren, und die Laboruntersuchungen ebenfalls keine groben Auffälligkeiten erkennen ließen, werden diese Befunde im folgenden außer acht gelassen.

2.3. Hormonuntersuchungen

2.3.1. Schilddrüsenhormone

Die Funktion der Schilddrüse wurde mit vier sich in ihrem Aussagewert ergänzenden Bestimmungsmethoden untersucht:
1) T_3-Test: Mit Hilfe von markiertem Trijodthyronin, das dem Patientenserum zugegeben wird, bestimmt man die freie Bindungskapazität des Thyroxin-bindenden Globulins (TBG). Nach Entfernung des nicht an TBG gebundenen T_3 ergibt das Verhältnis der im Serum verbliebenen Aktivität zu der eines Kontrollserums den Test-Index, der im hiesigen Labor anschließend in HAMOLSKY-Einheiten umgerechnet wird. (Diese Einheit drückt die nicht an TBG gebundene Aktivität aus.) Der Normalwert beträgt für Frauen 11 - 16 %.

2) T_4-Test: Aus dem Serum extrahiertes freies Thyroxin wird mit TBG versetzt, das mit markiertem Thyroxin beladen ist. Nach Einstellung eines Gleichgewichts wird das in der Lösung befindliche freie Thyroxin entfernt und die verbleibende Aktivität gemessen. Durch den Ver-

gleich mit Eichseren bekannter Thyroxin-Konzentration erhält man direkt den Gesamt-Thyroxingehalt des geprüften Serums. Als Normbereich werden 7 - 11 ug T_4/100 ml Serum angegeben.

3) Index für freies T_4 (FT_4): Veränderungen in der Konzentration des TBG gehen in das Ergebnis des T_3-Testes direkt ein, beeinflussen aber auch indirekt den Gesamt-Thyroxingehalt des Serums. Die Gefahr einer Fehlinterpretation der erwähnten Testergebnisse wird durch die Bestimmung des FT_4-Index gemindert, der durch die rechnerische Verbindung der in den beiden Verfahren erhaltenen Werte eine Maßzahl für das freie Thyroxin ergibt. Die Berechnungsformel macht sich die bei einer Änderung der TBG-Konzentration eintretende gegenläufige Tendenz der beiden Testergebnisse zunutze: So deutet der T_4-Test bei erhöhtem TBG und euthyreoter Stoffwechsellage eine Hyperthyreose, der T_3-Test hingegen eine Hypothyreose an. Der FT_4-Index als (durch Einführung von Konstanten modifizierter) Quotient der beiden Werte läßt erst die normale Konzentration an freiem Thyroxin erkennen.
Der Normalbereich reicht von 6,4 - 11,6.

4) Bestimmung des Protein-gebundenen Jods (PBJ): Bei einer Reihe von Patientinnen wurde überdies das PBJ bestimmt. Diese Reaktion basiert auf der katalytischen Wirkung des Jodids bei der Reduktion des vierwertigen Cers durch

arsenige Säure; die Entfärbung des Cers wird fotometrisch gemessen.
Als Normalbereich werden 3,5 - 7,5 ug PBJ/100 ml angegeben (43).

2.3.2. Gonadotropine

Die beiden HVL-Hormone LH und FSH wurden im 24-Stunden-Harn, dessen korrekte Sammlung durch den stationären Aufenthalt der Patientinnen gewährleistet war, immunochemisch bestimmt. Die Methode gestattet eine semiquantitative Angabe der Hormonkonzentration im Urin. Beurteilt wird dabei, welches Volumen aufbereiteten Urins, vermischt mit dem betreffenden Hormon-Antiserum, durch die Bindung der Antikörper gerade noch in der Lage ist, eine Agglutination hormonbeladener Erythrozyten zu verhindern.
Da mit dieser Methode Konzentrationen von weniger als 4 IE LH/l und 1 IE FSH/l nicht mehr erfasst werden und somit bei sehr niedrigen Werten keine exakt zahlenmäßig ausgedrückten Angaben mehr vorlagen, war eine korrekte statistische Auswertung der ermittelten Daten nicht möglich. So wurde eine lediglich beschreibende Darstellung herangezogen.
Dem Testbesteck sind folgende Normalwerte beigegeben:

LH (Luteonosticon der Firma Organon):

Fertile Frauen:	prae- und postovulatorisch	8 - 50 IE LH/24 h
	ovulatorisch	50 - 200 IE LH/24 h
postmenopausal		25 - 180 IE LH/24 h

FSH (FSH-nosticon derselben Firma):

Fertile Frauen:	prae- und postovulatorisch	2 - 10 IE FSH/24 h
	ovulatorisch	8 - 26 IE FSH/24 h
postmenopausal		10 - 65 IE FSH/24 h

2.3.3. NNR-Hormone

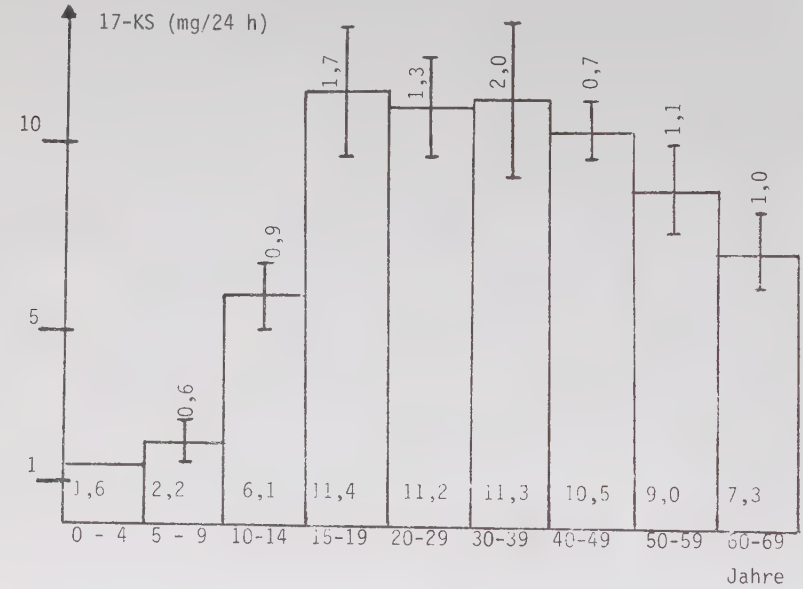
Die Bestimmung der 17-Ketosteroide (17-KS) und des Dehydroepiandrosterons (DHEA) erfolgte aus dem ebenfalls unter stationären Bedingungen zuverlässig gesammelten 24-Stunden-Urin nach einer von GÖBEL 1959 angegebenen Arbeitsvorschrift (21).

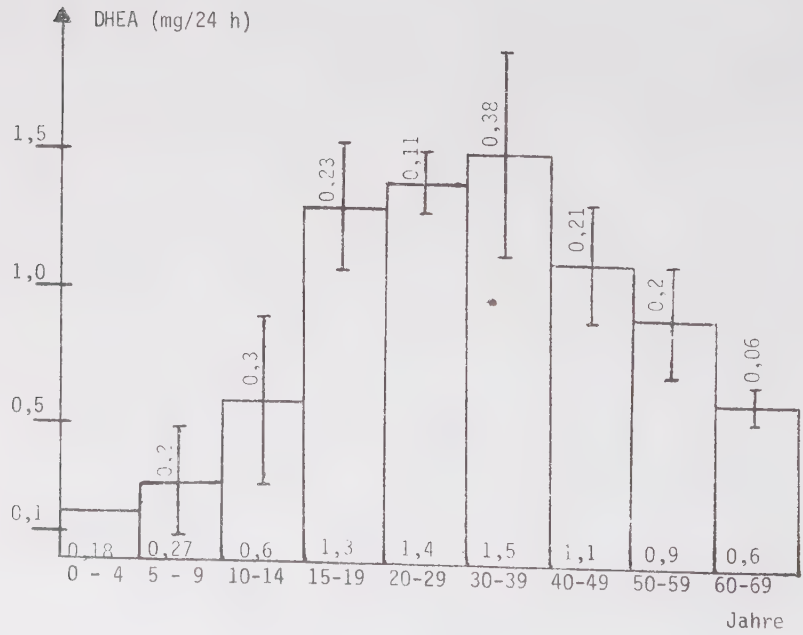
Die Konzentration der 17-KS wurde mit der Farbreaktion nach ZIMMERMANN kolorimetrisch gemessen. Die Bestimmung des DHEA erfolgte aus derselben, schon für die eben erwähnte Reaktion aufbereiteten Urinprobe. Das von GÖBEL angegebene Verfahren stellt eine leichte Modifikation der Schwefelsäure-Alkohol-Reaktion von DHEA dar, wie sie von DIRSCHERL und etwas abgewandelt von ALLEN beschrieben wurde (21).

Die von GÖBEL ermittelten Normalwerte mit der als Schwankungsbreite aufgeführten durchschnittlichen Abweichung wurden der Beurteilung der 17-KS und DHEA Ausscheidung in dieser Untersuchung zugrunde gelegt (Abbildung 1). Die Altersgruppen unter 15 und über 59 Jahren sind im vorliegenden Untersuchungsgut nicht vertreten. Da sich die normalen Hormonausscheidungsmengen der Altersgruppen zwischen 15 und 59 Jahren nicht sehr wesentlich unterscheiden, wurde für Aussagen über das gesamte Untersuchungsgut das die Anzahl der Probandinen pro Altersgruppe berücksichtigende gewogene Mittel gebildet und als Normalwert zugrunde gelegt. Es beträgt für die 17-KS 10,7 mg/24 h (durchschnittliche Abweichung: 1,2 mg/24 h) und für das DHEA 1,23 mg/24 h (durchschnittliche Abweichung: 0,20 mg/24 h).

Einen schnellen Überblick über die relative Veränderung des DHEA innerhalb der Gesamt-17-KS gestattet das Verhältnis DHEA/17-KS, auf dessen diagnostische Bedeutung GÖBEL (21) ausdrücklich hinweist.
Die gesamte Schwankungsbreite der von ihm untersuchten Probandinen erstreckte sich von 0,08 - 0,13, das gewogene Mittel beträgt 0,12.
Mit 100 multipliziert ergibt dieser Quotient den prozentualen Anteil des DHEA an den Gesamt-17-KS.

Abbildung 1: Normale Urinausscheidung von 17-KS und DHEA bei Frauen (Mittelwerte der einzelnen Altersklassen mit durchschnittlicher Abweichung) (nach GÖBEL (21))





2.4. Radiologische und histologische Untersuchungsmethoden

Bei entsprechender Indikation gelangten folgende Untersuchungsverfahren zur Anwendung: Eine Lymphographie (bei 29 Kranken), eine Phlebographie (in 58 Fällen) und der sogenannte "Quaddelresorbtionstest", eine nuklearmedizinische Funktionsprüfung des Lymphgefäßsystems der Extremitäten mit radioaktivem Gold-Kolloid (bei 61 Patientinnen).
Eine Biopsie vom Fußrücken zur histologischen Untersuchung eines Lymphgefäßes wurde bei 18 der Kranken entnommen.

2.5. Gynäkologische Untersuchungsbefunde

Konsiliarische Untersuchungsbefunde der Universitäts-Frauenklinik ließen abgesehen von den vier Frauen mit einem Ödem des Armes bei keiner der Patientinnen kausale Zusammenhänge mit dem Lymphödem erkennen.

2.6. Statistische Auswertung

Die Ergebnisse der Hormonuntersuchungen werden, wo es möglich ist, durch die üblichen statistischen Maßzahlen beschrieben.
Die Signifikanzprüfung von Unterschieden wurde mit verschiedenen Verfahren durchgeführt. Zur Sicherung eines Unterschieds zwischen den in dieser Untersuchung ermittelten 17-KS- und DHEA-Werten und den von GÖBEL angegebenen normalen Ausscheidungsmengen wurde der Vertrauensbereich herangezogen. (Direkt vergleichende Testverfahren konnten wegen des älteren Streuungsmaßes der durchschnittlichen Abweichung nicht angewandt werden.) Die Vertrauensgrenzen markieren den Bereich, in dem sich mit einer Sicherheit von 95 % oder darüber der wahre Mittelwert der Grundgesamtheit, aus der die Stichprobe stammt, befindet. Liegt der normale Mittelwert außerhalb der Vertrauensgrenzen, kann angenommen werden, daß es sich um signifikant unterschiedliche Verteilungen handelt.

Unterschiede zwischen einzelnen Gruppen des Untersuchungsgutes wurden mit dem t-Test (Student) nach Prüfung der Übereinstimmung der Varianzen gesichert.

2.7. Einteilung der verschiedenen Lymphödemformen

Aus der terminologischen Vielfalt und dem oftmals nur deskriptiven Charakter der vorgefundenen Diagnosen ergab sich die Notwendigkeit, die verschiedenen Lymphödemformen in ein einheitliches Schema einzuordnen. Die hier vorgenommene von der Ätiologie ausgehende Einteilung lehnt sich an die von BRUNNER (7), FÖLDI (17) und HUTH (28) dargestellten an.

Tabelle 3: Einteilung der Lymphödeme und ihre Häufigkeit innerhalb des Untersuchungsgutes

	Anzahl
1) Primäre Lymphödeme	59
a) Hereditär	3
b) Kongenital	1
c) Lymphoedema praecox (s. Anm. 1)	13
d) Idiopathisches Lymphödem (einschließlich "Lymphoedema tardum" und "Nonne-Milroy-Meige-Syndrom")	42
2) Sekundäre Lymphödeme	18
a) Lymphödem nach Infektion (Erysipel) (s. Anm. 2)	4
b) Lymphödem bei insuffizientem venösem Rückfluß	7
c) Lymphödem infolge eines malignen Prozesses	0
d) Lymphödem bei pelviner Stenose	1
e) Lymphödem nach Operation und Bestrahlung	6

Anmerkungen zu Tabelle 3: 1) Bei der Zuordnung zur Gruppe "Lymphoedema praecox" wurde nicht das übliche Kriterium (Manifestation des Ödems bis zum 35. Lebensjahr) zugrunde gelegt (8). Wegen der besonderen Fragestellung eventueller hormoneller Auffälligkeiten bei einem Auftreten des Ödems vor, während oder nicht sehr lange nach der Pubertät wurde als obere Altersgrenze der Ödemmanifestation das 20. Lebensjahr gewählt.

2) BRUNNER (8) betrachtet neben anderen Autoren ein Erysipel nicht als Ursache eines nachfolgenden Lymphödems sondern als ödemauslösendes Moment, das auf dem Boden primär schon geschädigter oder insuffizienter Lymphgefäße wirksam wird. Die Einführung dieser Gruppe, bei der vor dem erstmaligen Auftreten eines Erysipels keinerlei Anzeichen für ein Ödem vorhanden sein durfte, schien unter dem Aspekt eventueller hormoneller Besonderheiten dennoch sinnvoll.

3. ERGEBNISSE

3.1. Schilddrüsenhormone

Die Funktion der Schilddrüse wurde bei 52 Frauen durch die Bestimmung der T_3-Bindungskapazität, des Gesamt-Thyroxins und des FT_4-Index untersucht, bei 29 von ihnen wurde zusätzlich das PBJ gemessen.
Bei 43 Patientinnen lassen die Testwerte eine normale Schilddrüsenfunktion erkennen. Dabei liegen bei 40 von ihnen alle gemessenen Werte innerhalb des Normbereiches. Bei 3 Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, deutet eine leichte Erhöhung der T_3-Bindungskapazität neben einem ebenfalls leicht über der Norm liegenden Gesamt-Thyroxin bei normalem FT_4-Index auf eine Vermehrung des TBG bei funktionell euthyreoter Stoffwechsellage hin.
Die für eine Hyperthyreose sprechenden Veränderungen einer erniedrigten T_3-Bindungskapazität, einer Erhöhung des Gesamt-Thyroxins und des FT_4-Index konnte bei 9 Patientinnen beobachtet werden. 3 dieser Frauen nahmen Thyroxin-Präparate ein, was die bei ihnen leicht erhöhten Meßwerte erklären dürfte. Bei weiteren 5 Patientinnen liegen die Testergebnisse ebenfalls nur wenig über der oberen Normgrenze (T_3-Test: um 18 % (HAMOLSKY); T_4: um 12 ug T_4/100 ml; FT_4: um 12).
Lediglich bei einer Frau, die auch klinische Zeichen einer

Hyperthyreose bot, überschreiten die Parameter deutlich den Normbereich (T_3-Test: 23 % (HAMOLSKY); T_4: 16 ug/100 ml; FT_4: 20; PBJ: 10,1 ug/100 ml).
Besonders erwähnenswert ist, daß sich bei keiner der Kranken eine Konstellation der Testergebnisse fand, die auf eine Hypothyreose hindeuten könnte.

Betrachtet man die große Anzahl der Frauen mit normaler Schilddrüsenfunktion und berücksichtigt man, daß es sich bei den Befunden der eben angeführten fünf Kranken fast noch um Grenzwerte handelt, so spricht im Grunde nichts für eine in charakteristischer Weise veränderte Schilddrüsenfunktion bei Patientinnen mit Lymphödemen.

3.2. Gonadotropine

Die im Urin ausgeschiedene Menge des luteotropen Hormons (LH) wurde bei 70 Frauen gemessen. Nach Einführung der Methode erfolgte bei 46 von ihnen die zusätzliche Bestimmung des follikel-stimulierenden Hormons (FSH).

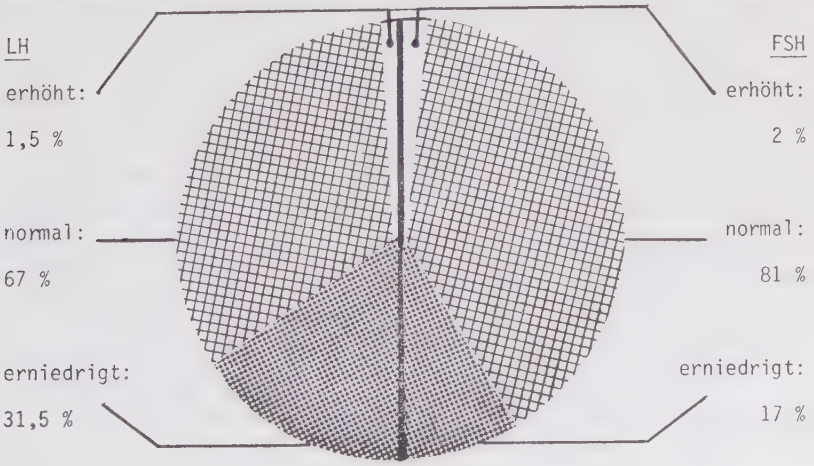
Die Mehrzahl der Patientinnen (LH: 47; FSH: 38) weist im Normbereich liegende Ausscheidungswerte auf.

Das LH liegt bei 14 Kranken unterhalb des von der Methode noch erfassten Minimalwertes von 4 IE LH/l Urin, beim FSH sind es 7, die weniger als 1 IE FSH/l ausgeschieden haben.

Nur leicht erniedrigte Werte für das LH finden sich bei 8, für das FSH bei 1 Patientin.

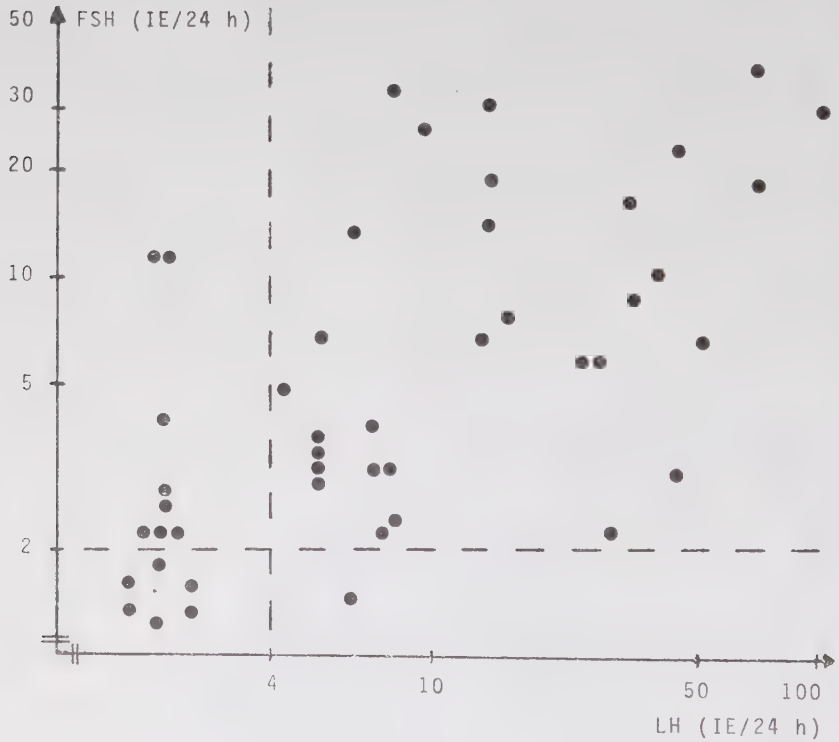
Lediglich bei 1 Frau überschreitet die Ausscheidungsmenge an LH, bei einer anderen die an FSH den angegebenen Normalbereich.

Abbildung 2: Prozentualer Anteil der Patientinnen mit erhöhter,normaler oder erniedrigter Ausscheidungsmenge an LH (links) und an FSH (rechts)



Einen Eindruck der Verteilung der beiden Gonadotropine in Abhängigkeit voneinander und ihrer Veränderung bei den einzelnen Patientinnen vermittelt Abbildung 3.

Abbildung 3: Verteilung der Ausscheidungswerte von LH und FSH



(Die gestrichelten Linien markieren die untere Erfassungsgrenze des angewandten Bestimmungsverfahrens.
Um die stark besetzten unteren Wertbereiche zu dehnen, wurde eine doppelt logarithmische Darstellungsform gewählt.)

Eine parallel verlaufende starke Erniedrigung beider Hormone ist bei 6 Frauen zu beobachten, während bei den restlichen Fällen jeweils nur ein Parameter unterhalb der eben noch erfaßten Konzentration liegt.
Wenn die beiden Hormone auch bei den meisten Frauen eine in etwa gleichsinnige Veränderung erkennen lassen, so scheint eine strenge Korrelation jedoch nicht vorzuliegen.

15 Frauen dieses Kollektivs gaben an, zum Zeitpunkt der Hormonbestimmung Ovulationshemmer eingenommen zu haben. Bei der Betrachtung dieser Gruppe ergibt sich allerdings kein sehr einheitliches Bild.
Beide Hormon-Parameter liegen von 8 dieser Patientinnen vor. Bei 6 von ihnen war sowohl die LH- als auch die FSH-Ausscheidung vermindert, bei dreien liegen die Werte sogar unterhalb des noch erfaßten Minimalwertes. Nun war aber nicht nur bei den beiden verbleibenden Patientinnen die Gonadotropin-Ausscheidung völlig normal, es zeigten sich vielmehr auch bei den 7 anderen Frauen, bei denen nur das LH bestimmt worden war, gleichmäßig innerhalb des Normbereiches verteilte Ausscheidungswerte.
Immerhin bleibt festzuhalten, daß von den 22 Patientinnen mit erniedrigter LH- und von den 8 mit erniedrigter FSH-Ausscheidung allein schon bei 6 Frauen die Veränderung möglicherweise mit der Einnahme von ovulationshemmenden Präparaten in Verbindung zu bringen ist.

Erwähnung verdient noch die Angabe eines unregelmäßigen Menstruationszyklus, die sich bei 7 der untersuchten Frauen findet. Diese niedrige Anzahl läßt eher auf ein zufälliges Zusammentreffen von Lymphödem und Periodenstörung schließen, bei der Interpretation der erhobenen Befunde sollte die Angabe von Unregelmäßigkeiten des Zyklus aber nicht unberücksichtigt bleiben.

Die LH-Ausscheidung erwies sich bei 3 dieser Frauen als normal, bei den restlichen 4 Patientinnen wurden mäßig erniedrigte Werte gefunden.

Das FSH, das bei 5 der Kranken bestimmt worden war, war bei 2 von ihnen auf nicht mehr meßbare Konzentrationen abgesunken, 3 der Frauen wiesen normale Ausscheidungsmengen auf.

Läßt man also vorsichtigerweise die erniedrigten Werte derjenigen Frauen, die Ovulationshemmer einnahmen, ebenso unberücksichtigt wie die jener Patientinnen mit unregelmäßigem Menstruationszyklus, so reduziert sich die Zahl der Kranken mit zu niedrigen LH-Ausscheidungsmengen auf 12, derjenigen mit erniedrigten FSH-Werten gar auf 0. Dieser Gesamtbefund gibt sicher keine Grundlage für die Bildung der Hypothese ab, es bestünde ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung des Lymphödems und einer veränderten Sekretion der Gonadotropine.

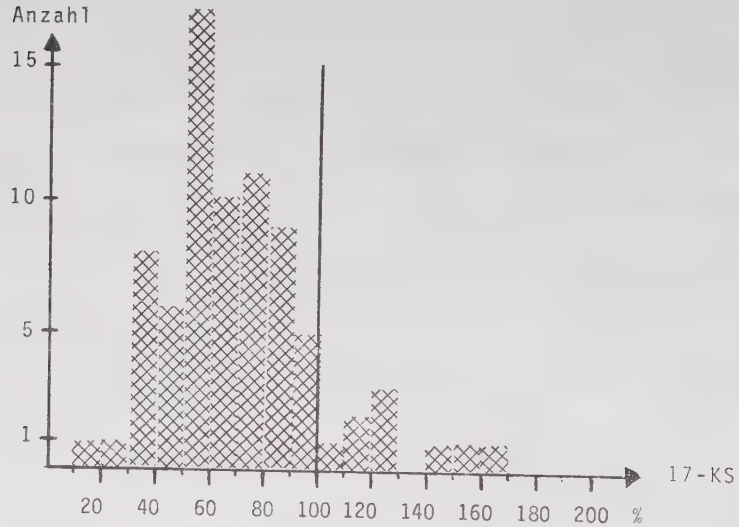
3.3. Hormone der Nebennierenrinde

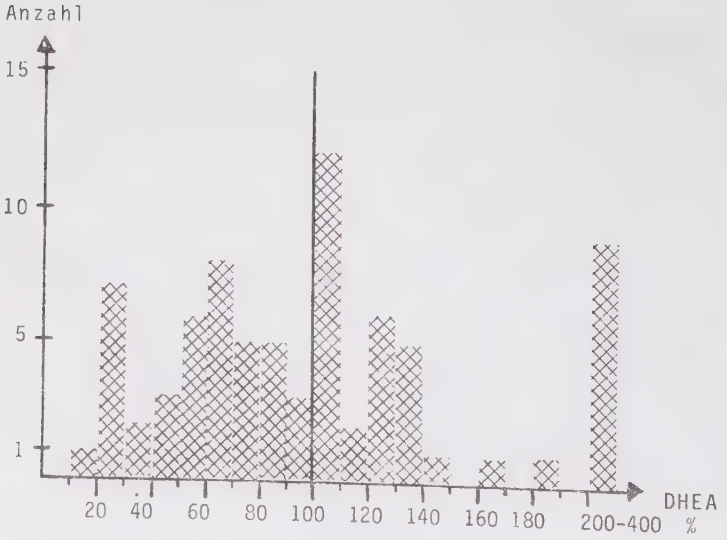
Bei den Ergebnissen der 17-KS- und DHEA-Bestimmung zeigten sich Auffälligkeiten, die Anlaß waren für eine eingehendere Untersuchung der Frage, ob die beobachteten hormonellen Veränderungen eine Abhängigkeit aufweisen würden von besonderen Merkmalen des untersuchten Kollektivs oder von solchen des Ödems.
Zunächst seien jedoch die Ergebnisse des gesamten Untersuchungsgutes (77 Patientinnen) dargestellt.

3.3.1. Untersuchung des Gesamtkollektivs

Schon die Häufigkeitsübersicht der Abbildung 4 macht deutlich, daß die überwiegende Mehrzahl der Frauen weniger an 17-KS pro Tag ausschied als es ihrem normalen Alterswert entspräche.
Die Häufigkeitswerte für das DHEA streuen breit um den normalen Mittelwert; es zeigt sich keine so auffällige Tendenz wie bei den 17-KS.
Wie dieser Überblick schon erwarten läßt, liegt die mittlere Ausscheidung an 17-KS in der Tat merklich unter der Norm. Sie erreicht mit 7,5 mg/24 h eben etwas mehr als 2/3 des Normalwertes von 10,7 mg/24 h. Daß hier eine im Vergleich zu normalen Verhältnissen signifikant unterschiedliche Verteilung vorliegt, erweist sich in der Ausdehnung des Vertrauensbereiches: Selbst bei einer Irrtums-

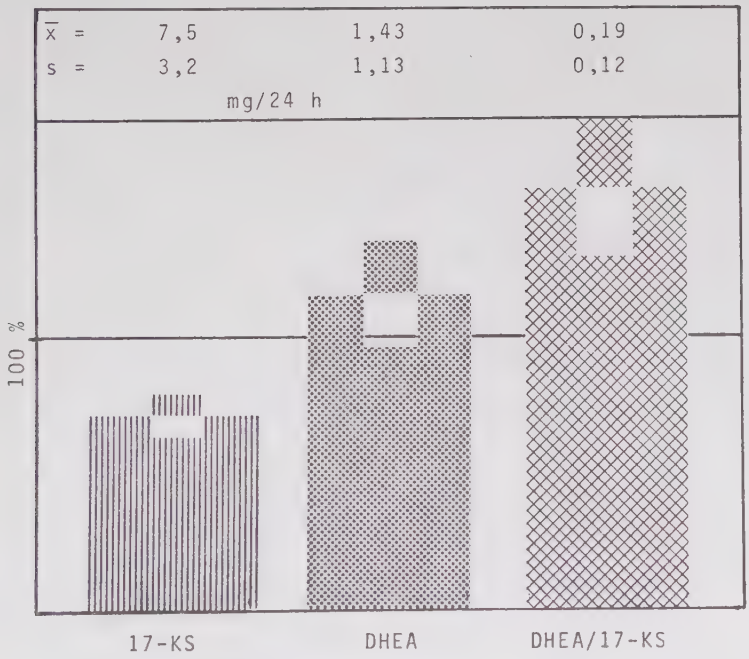
Abbildung 4: Anzahl der Patientinnen pro täglicher Ausscheidungsmenge an 17-KS und DHEA (dargestellt in % des Normalwertes der jeweiligen Altersgruppe)





wahrscheinlichkeit von nur 1 Promille liegt die mittlere Ausscheidung von gesunden Frauen außerhalb des Konfidenz-Intervalls (KI) der hier untersuchten Verteilung. (KI: 6,2 - 8,8 mg 17-KS/24 h; p = 0,001) (Abb. 5)

Abbildung 5: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung sowie das Verhältnis DHEA/17-KS in % des Normalwertes mit dem jeweiligen Konfidenzintervall für p = 0,05



Die mittlere Ausscheidung an DHEA ist gegenüber der Norm etwas erhöht (1,43 gegenüber 1,23 mg/24 h); dieser Wert ist aber isoliert betrachtet weniger aussagekräftig als die relative Veränderung des DHEA innerhalb der Gesamt-

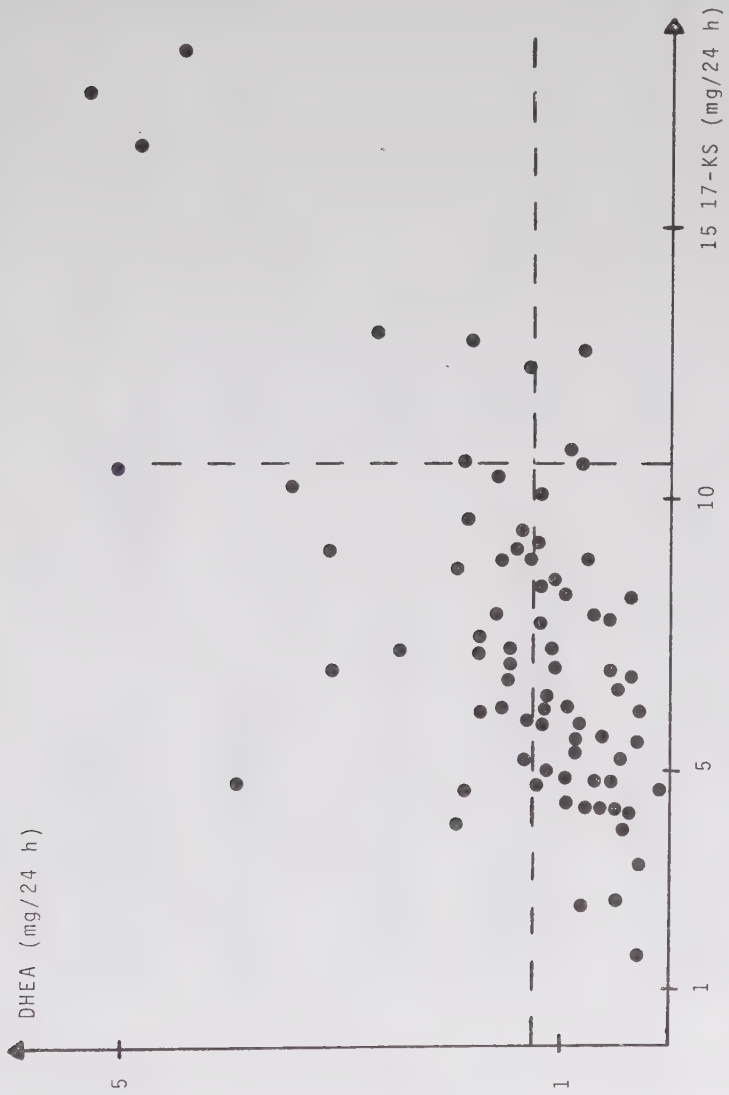
17-KS, ausgedrückt im Quotienten DHEA/17-KS. Hier zeigt sich nun eine deutliche Erhöhung des DHEA-Anteils an den insgesamt erniedrigten 17-KS auf 19 %. Der Unterschied zum normalen Wert dieses Verhältnisses (0,12) ist signifikant, da das Konfidenzintervall von 0,14 - 0,24 ($p = 0,001$) ihn nicht mit einschließt.

Über den Zusammenhang zwischen der 17-KS- und der DHEA-Ausscheidung gibt Abbildung 6 Auskunft. Außerdem werden die dargestellten Aussagen über das Gesamtkollektiv ergänzt durch die Information über die Lage der Parameter innerhalb des Koordinatensystems bei den einzelnen Patientinnen.

Die Punktwolke veranschaulicht eine in etwa gleichgerichtete Tendenz der Ausscheidungsveränderungen: Ein hoher Wert der 17-KS geht meist einher mit einem ebenfalls hohen Wert der DHEA-Ausscheidung. Dieser Eindruck findet seine Bestätigung in einem positiven Korrelationskoeffizienten von 0,64 (KI: 0,49 - 0,76; $p = 0,05$ (nach Anwendung der FISHER'schen z-Transformation)).

(Der scheinbare Widerspruch zwischen der oben geschilderten gegenläufigen Veränderung der erniedrigten 17-KS gegenüber dem erhöhten DHEA und des hier ermittelten positiven Korrelationskoeffizienten findet seine Erklärung darin, daß die zunächst dargestellten Ergebnisse sich auf einen Normalwert beziehen, während der Korrelationskoeffizient den Zusammenhang der beiden Parameter innerhalb des Untersuchungsgutes angibt.

Abbildung 6: Verteilung der Meßwerte der 17-KS und des DHEA (Die gestrichelten Linien markieren die normalen Mittelwerte gesunder Frauen) (n = 77)



Differenzierung nach Altersgruppen

Abbildung 7 und Tabelle 4 stellen die Veränderungen der 17-KS- und DHEA-Ausscheidungen der einzelnen Altersgruppen dar.

Es zeigt sich über alle Altersklassen hinweg eine recht konstante, um etwa 1/3 verminderte Ausscheidung an 17-KS. Die Normalwerte der einzelnen Altersgruppen liegen hier alle außerhalb des jeweiligen Vertrauensbereiches ($p = 0,05$), so daß alle Unterschiede als überzufällig angesehen werden können.

Der zwischen 18 und 23 % liegende Anteil des DHEA an den Gesamt-17-KS ist in allen Altersklassen deutlich erhöht; abgesehen von der Gruppe der 50 - 59 Jährigen ist der Unterschied überall signifikant ($p = 0,05$).

Der Abbildung 7 ist auch zu entnehmen, daß die einzelnen Gruppen nicht so sehr voneinander verschieden sind, als daß sie etwa getrennt betrachtet werden müßten. So ergibt auch die statistische Prüfung keinerlei Berechtigung anzunehmen, es handle sich um überzufällig verschiedene Verteilungen.

Nur ein Punkt sollte im folgenden Berücksichtigung finden: Es zeigen sich im Vergleich mit der jeweiligen Altersnorm zwar prozentual dieselben Veränderungen auch bei den höheren Altersklassen; da die Absolutwerte aber eine mit zunehmendem Alter sinkende Tendenz aufweisen, könnten die oberen Klassen in kleineren Vergleichsgruppen fälschlich

Abbildung 7 und Tabelle 4: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung der einzelnen Altersgruppen

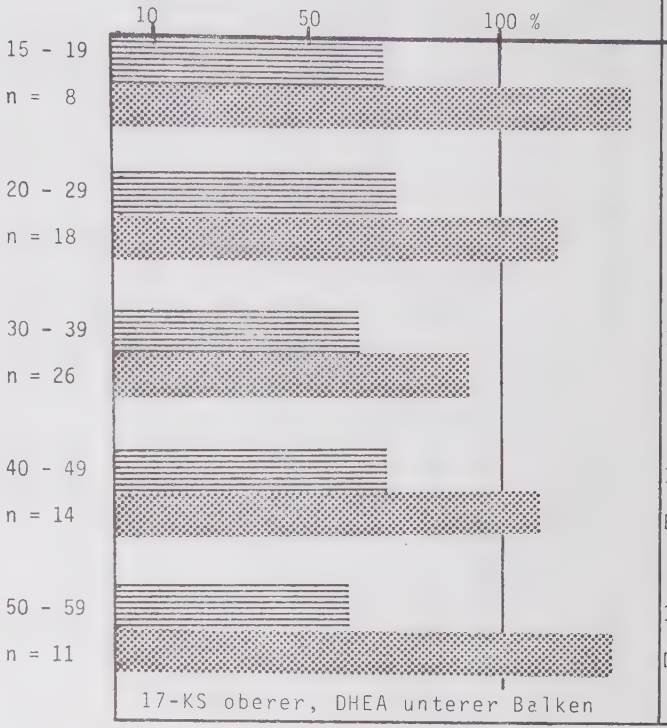


Abb. 7: Darstellung in % des altersentsprechenden Normalwertes

	$\bar{x}$	s(±)	KI(±) p=0,05	Norm	DHEA/ 17-KS
17-KS:	8,1	3,9	3,2	11,4	0,20
DHEA:	1,8	1,6	1,3	1,3	
17-KS:	8,5	3,3	1,7	11,2	0,19
DHEA:	1,6	1,1	0,6	1,4	
17-KS:	7,5	3,1	1,2	11,3	0,18
DHEA:	1,4	1,2	0,5	1,5	
17-KS:	7,7	3,2	1,9	10,5	0,18
DHEA:	1,2	0,6	0,3	1,1	
17-KS:	5,5	2,5	1,7	9,0	0,23
DHEA:	1,2	1,2	0,8	0,9	

Tab. 4: Meßwerte der Gruppen

zu niedrige Werte vortäuschen. Dies muß beachtet werden, wenn sich zu vergleichende Gruppen in ihrem Durchschnittsalter stärker unterscheiden.

Die Untersuchung des Gesamtkollektivs soll abgeschlossen werden durch die Betrachtung der Befunde unter einem weiteren Aspekt: Um einem eventuellen Enzymdefekt der NNR auf die Spur zu kommen, wurden die 17-KS- und DHEA-Ausscheidungswerte auf bestimmte, möglicherweise aussagekräftige Veränderungskonstellationen der beiden Parameter hin untersucht.
Legt man in Anlehnung an GÖBEL (21) als Normalbereich den Mittelwert $\pm$ der durchschnittlichen Abweichung gesunder Frauen zugrunde, ergeben sich die folgenden, nach der Art der Veränderung unterschiedenen Gruppen:

- Gemeinsam erniedrigte 17-KS- und DHEA-Werte wurden bei 31 Patientinnen gefunden. In dieser Gruppe erreichen die mittleren Ausscheidungsmengen mit 5,5 mg 17-KS/24 h und 0,65 mg DHEA/24 h etwa die Hälfte des Normalwertes, der DHEA-Anteil liegt mit 13 % noch im oberen Normbereich.

- Bei einer zweiten großen Gruppe mit 33 Frauen ging die erniedrigte 17-KS-Ausscheidung einher mit erhöhten DHEA-Werten. (Vereinzelte Fälle mit erhöhter DHEA-Ausscheidung bei normalen 17-KS und mit normalen DHEA-Werten bei erniedrigten 17-KS wurden ebenfalls dieser Gruppe zuge-

ordnet, da sie mit der relativen DHEA-Erhöhung diesem Veränderungstyp entsprachen.)
Die mittleren Ausscheidungswerte liegen hier bei 7,4 mg 17-KS/24 h und bei 1,9 mg DHEA/24 h.
Der DHEA-Anteil ist mit 26 % außergewöhnlich stark erhöht. Dies ist zwar auf die vorgenommene Selektion zurückzuführen, doch könnte einer solchen Veränderung bei einer wie hier recht großen Gruppe (43 % des Gesamtkollektivs) unter Umständen Bedeutung zukommen.

Diesen beiden Veränderungskonstellationen, die den Hauptanteil des Untersuchungsgutes bilden (83 %), stehen noch drei weitere innerhalb kleinerer Gruppen gegenüber:
- Eine erhöhte Ausscheidungsmenge für beide Parameter wurde bei 5 Frauen gemessen (Mittelwerte: 15,8 mg 17-KS/24 h und 3,9 mg DHEA/24 h). Das hohe Verhältnis DHEA/17-KS von 0,24 zeigt, daß auch in dieser Gruppe das DHEA relativ stärker erhöht ist als die Gesamt-17-KS.
- Einen erniedrigten Anteil des DHEA an den 17-KS weisen nur 3 Patientinnen auf (DHEA/17-KS: 0,07). Der im Normbereich liegenden 17-KS-Ausscheidung von 10,5 mg/24 h steht die erniedrigte DHEA-Menge von 0,8 mg/24 h gegenüber.
- Bei 5 Patientinnen liegen alle drei Parameter im Normbereich (Mittelwerte: 10,7 mg 17-KS/24 h; 1,3 mg DHEA/24 h; DHEA/17-KS: 0,12).

Auf die verschiedenen Veränderungskonstellationen der beiden Parameter wird in der Diskussion näher eingegangen.

3.3.2. Prüfung eventueller Störfaktoren

Um die Gefahr einer Fehlinterpretation der dargestellten Befunde zu verringern, soll nun der Frage nachgegangen werden, ob die angeführten hormonellen Parameter nicht möglicherweise exogenen oder endogenen Störeinflüssen so stark unterliegen, daß diese verfälschend auf das Ergebnis eingewirkt haben könnten.

3.3.2.1. Einnahme von Ovulationshemmern

Wenn auch ein Einfluß von Ovulationshemmern auf die Funktion der NNR oder auf die Ausscheidungsverhältnisse der Androgenmetaboliten nicht unbedingt zu erwarten war, so sollte er dennoch nicht von vornherein ausgeschlossen werden. So wurden die Werte der 17-KS- und DHEA-Bestimmung bei der Gruppe derjenigen 18 Frauen, die zum Zeitpunkt der Hormonmessung Ovulationshemmer eingenommen hatten, gesondert untersucht und mit der verbleibenden Gruppe der Patientinnen verglichen, die keiner exogenen Hormonzufuhr unterlagen. Die Ergebnisse gibt Tabelle 5 wieder.

Tabelle 5: Vergleich der 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei Frauen mit und ohne Einnahme von Ovulationshemmern

	Einnahme von Ovulationshemmern n = 18	keine exogene Hormonzufuhr n = 59
17-KS	7,1 mg/24 h	7,6 mg/24 h
s	3,1 mg/24 h	3,3 mg/24 h
DHEA	1,4 mg/24 h	1,4 mg/24 h
s	1,3 mg/24 h	1,1 mg/24 h
DHEA/ 17-KS	0,18	0,19
s	0,10	0,13

Die Ausscheidungswerte innerhalb der beiden Gruppen entsprechen sich weitestgehend, so daß ein störender Einfluß durch die Einnahme von Ovulationshemmern ausgeschlossen werden kann.

3.3.2.2. Einfluß verschiedener Zyklusphasen und der Postmenopause

Eine eventuelle Auswirkung endogener Veränderungen der hormonellen Situation auf die betrachteten Parameter ließ sich nur bei einer relativ kleinen Anzahl der Frauen überprüfen.

Bei 8 Patientinnen konnte nach der Zyklusanamnese mit einiger Sicherheit angenommen werden, daß sie sich zum Zeitpunkt der Hormonbestimmung in der praeovulatorischen, bei weiteren 7 Frauen, daß sie sich in der postovulatorischen Zyklusphase befanden. 13 der Kranken gaben an, in der Postmenopause zu sein. (Tabelle 6)

Tabelle 6: 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei Frauen in der prae- und postovulatorischen Zyklusphase und in der Postmenopause (in mg/24 h)

	praeovulatorisch n = 8	postovulatorisch n = 7	postmenopausal n = 13
17-KS	9,1	7,9	6,4
s	4,2	4,7	2,8
DHEA	1,8	1,6	1,1
s	1,4	1,8	1,0
DHEA/ 17-KS	0,19	0,16	0,19
s	0,10	0,11	0,21

Wie Tabelle 6 zu entnehmen ist, liegen hier zwar Unterschiede vor, die statistische Prüfung ergibt aber bei p-Werten zwischen 0,6 und 0,9 keinerlei Berechtigung für die Ablehnung der Hypothese, die Gruppen entstammten derselben Grundgesamtheit.
Bei einer größeren Anzahl von Frauen ist überdies eine in etwa gleichmäßige Verteilung über verschiedene Abschnitte des Zyklus anzunehmen, so daß man einen das Ergebnis verfälschenden Einfluß unterschiedlicher Zyklusphasen wohl ebenso ausschließen darf wie einen solchen der Postmenopause. (In den bei diesen Frauen besonders niedrig liegenden Werten kommt sicher auch die mit zunehmendem Alter physiologischerweise schon sinkende Hormonausscheidung zum Ausdruck.)

3.3.2.3. Einfluß des Körpergewichtes

Bei Adipositas lassen sich nach GÖBEL (22) und MÜLLER (40) häufig mäßig erhöhte Werte der 17-Hydroxy-Corticosteroide im Urin feststellen. Eine daneben erhöhte Ausscheidung auch der 17-KS bei Adipösen erwähnen PASTINSKY und RACZ (43).
Ob sich auch hier eine Auswirkung des Körpergewichtes auf die Ausscheidungsverhältnisse der Hormonmetaboliten finden läßt, wird abschließend noch geprüft.
Als Einteilungskriterium wurde das von der Metropolitan Life Insurance Company angegebene, von Größe und Alter ab-

hängige Durchschnittsgewicht für Frauen herangezogen (20). 18 Patientinnen wiesen das Durchschnittsgewicht oder niedrigere Werte auf (mittlere Abweichung vom Durchschnittsgewicht: - 7 %).

45 Frauen lagen mit ihrem Gewicht über dem Durchschnittswert (mittlere Abweichung: + 27 %).

Die Ausscheidung an 17-KS und DHEA war bei beiden Gruppen nahezu identisch (17-KS: 7,3 gegenüber 7,9 mg/24 h; DHEA: bei beiden Gruppen 1,5 mg/24 h; DHEA/17-KS: beidesmal 0,19).

Auch eine weitere Aufteilung des Untersuchungsgutes in verschiedene Klassen mit unterschiedlicher prozentualer Abweichung vom Durchschnittsgewicht ließ keine nennenswerten Besonderheiten, geschweige denn eine trendmäßige Veränderung der Hormonausscheidungen erkennen.

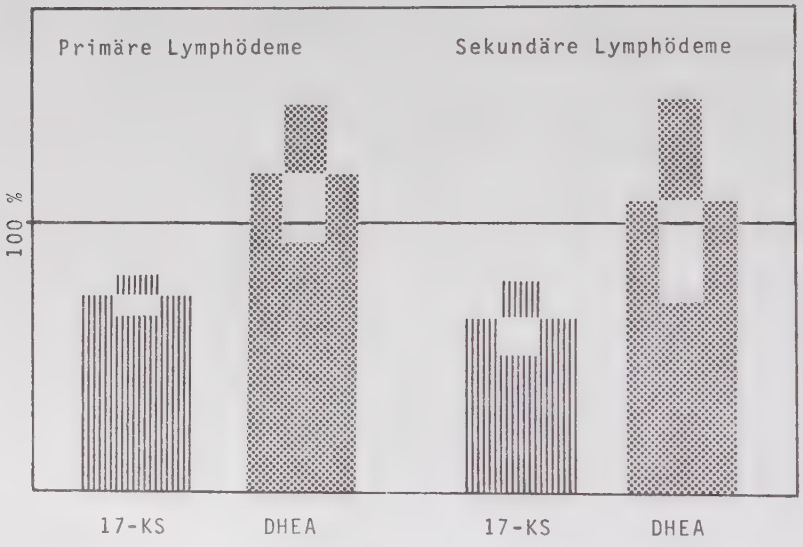
Es darf also auch das Körpergewicht als eventuelle Störgröße außer Acht gelassen werden.

3.3.3. Untersuchung nach unterschiedlicher Ätiologie

Nach dem Ausschluß denkbarer störender Einflüsse auf die Ausscheidungverhältnisse der Hormonmetaboliten scheinen die festgestellten Veränderungen nun mit dem allen Patientinnen gemeinsamen Merkmal, der Erkrankung des Lymphödems, in Beziehung gebracht werden zu können.
Nun interessiert die Frage, ob die erhobenen Befunde möglicherweise nur mit Lymphödemen einer bestimmten Ätiologie verknüpft sind oder sich bei allen Kranken unabhängig von der Ursache ihres Ödems aufzeigen lassen. Letzteres ist offenbar der Fall. Wie Abbildung 8 und Tabelle 7 demonstrieren,finden sich bei den primären so gut wie bei den sekundären Lymphödemformen die schon für das Gesamtkollektiv beschriebenen Veränderungen einer erniedrigten Ausscheidungsmenge an 17-KS, leicht erhöhten DHEA-Werten und einem deutlich über der Norm liegenden relativen DHEA-Anteil an den Gesamt-17-KS. (Abbildung 8; einen Überblick über die einzelnen Untergruppen vermittelt Tabelle 7)

Die oben dargestellten verschiedenen Veränderungskonstellationen der beiden Parameter zeigen im übrigen eine völlig gleichmäßige Verteilung über die einzelnen Gruppen unterschiedlicher Ätiologie.

Abbildung 8: Vergleich der mittleren 17-KS- und DHEA-Ausscheidung mit dem jeweiligen Konfidenzintervall (p = 0,05) bei Patientinnen mit primären und sekundären Lymphödemen (dargestellt in % des Normalwertes)



Das Lymphoedema praecox scheint (bei einem Durchschnittsalter der Gruppe von 27 Jahren) durch eine besonders stark reduzierte Hormonausscheidung gekennzeichnet zu sein, wobei vor allem der niedrige DHEA-Wert auffällt. Gerade diese Ödemform legt den Gedanken nahe, die Ausscheidungsmenge der Metaboliten sei umso niedriger, je früher die Krankheit begonnen habe. Darauf sei hier nur hingewiesen, später wird dies eingehender erörtert.

Tabelle 7: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidungen sowie das Verhältnis DHEA/17-KS bei Patientinnen mit Lymphödemen unterschiedlicher Ätiologie

Ätiologie	n	17-KS mg/24 h		DHEA mg/24 h		DHEA/17-KS	
		$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s	$\bar{x}$	s
1) Primäre Lymphödeme	59	7,8	3,3	1,5	1,2	0,18	0,10
a) Hereditär	3	6,7	2,2	1,7	1,3	0,23	0,10
b) Kongenital	1	4,4		0,8		0,18	
c) Lymphoedema praecox	13	6,5	1,8	1,0	0,5	0,17	0,10
d) Idiopathisches Lymphödem	42	8,3	3,6	1,6	1,3	0,18	0,10
2) Sekundäre Lymphödeme	12	6,8	3,0	1,3	1,0	0,23	0,17
a) nach Infektion (Erysipel)	4	8,8	2,9	1,0	0,3	0,12	0,06
b) bei insuffizientem venösem Rückfluß	7	6,3	3,8	1,6	0,9	0,27	0,10
c) bei pelviner Stenose	1	5,3		1,3		0,25	
d) nach OP und Bestrahlung	6	6,1	1,7	1,3	1,4	0,24	0,30
Mittelwerte gesunder Frauen		10,7		1,23		0,12	

Bemerkenswert ist, daß die für die beiden Obergruppen "Primäres" und "Sekundäres Lymphödem" beschriebenen Veränderungen der Ausscheidungsverhältnisse sich auch bei den einzelnen Untergruppen in sehr konstanter Weise feststellen lassen. Sie zeigen von der hereditären über die idiopathische Form bis hin zu den Ödemen, die nach Lymphknotenexstirpation und Bestrahlung aufgetreten waren, eine in Richtung und Betrag derart ähnliche Veränderung, daß nur der Schluß bleibt: Die Ergebnisse gelten für das Lymphödem schlechthin; sie sind unabhängig von seiner Ätiologie.

3.3.4. Untersuchung nach verschiedenen Merkmalen des Ödems

Die Ergebnisse der 17-KS- und DHEA-Bestimmungen werden in diesem Abschnitt daraufhin untersucht, ob sie eine Abhängigkeit von verschiedenen Ausprägungsgraden eines Merkmals des Ödems oder der Erkrankung erkennen lassen.

3.3.4.1. Erkrankungsdauer

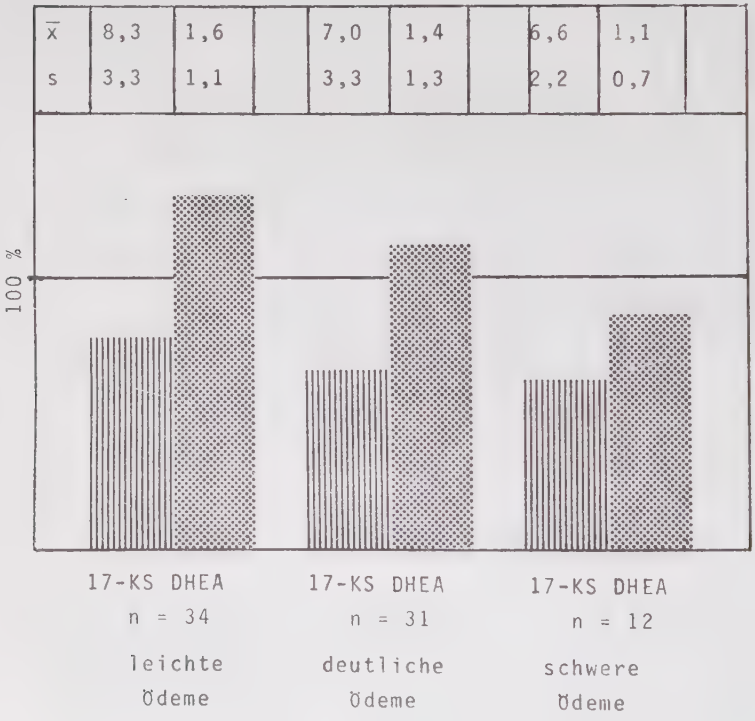
Zur Prüfung der Frage, ob die Dauer der Zeit, während der ein Ödem bestand, Einfluß auf die Ausscheidungsmenge der Hormone hat, wurde der Korrelationskoeffizient für die Beziehung Erkrankungsdauer/Hormonwert berechnet.
Die bei beiden Parametern negativen Koeffizienten von - 0,25 für die 17-KS und - 0,17 für das DHEA deuten eine leicht gegenläufige Beziehung zwischen Erkrankungsdauer und Hormonausscheidungsmenge an. Sie dürfen aber nur mit großer Vorsicht in diese Richtung hin interpretiert werden, da in ihnen sicher auch die mit zunehmendem Alter ohnehin schon sinkende Ausscheidungsmenge zum Ausdruck kommt.

3.3.4.2. Ausprägungsgrad des Ödems

Nach den Angaben der klinischen Untersuchung erfolgte eine Aufteilung des Kollektivs in drei Gruppen mit ansteigendem Schweregrad der Ödemmanifestation.

Nur relativ gering entwickelt waren die Ödeme bei 34 Frauen, 31 Patientinnen zeigten schon sehr deutlich verdickte Extremitäten; eine sehr stark ausgeprägte Manifestation war bei 12 Kranken festzustellen.
Die bei diesen Gruppen vorgefundenen Ausscheidungswerte gibt Abbildung 9 wieder.

Abbildung 9: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei Patientinnen mit Lymphödemen unterschiedlichen Ausprägungsgrades (Darstellung in % des Normalwertes)

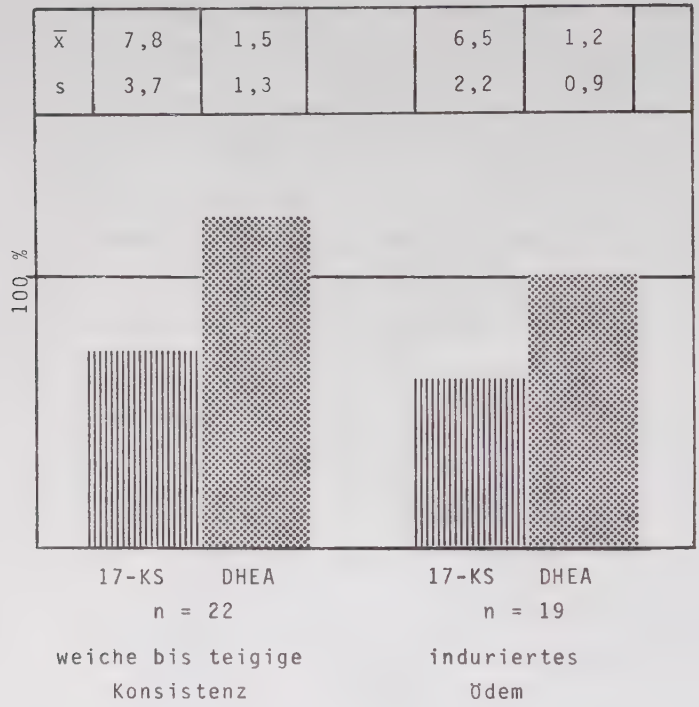


Die Darstellung vermittelt den Eindruck einer mit zunehmendem Schweregrad des Ödems leicht abnehmenden Hormonmenge. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, daß das Durchschnittsalter der Gruppen von 30 über 37 bis zu 42 Jahren ansteigt, so daß sich schon daraus eine leicht sinkende Tendenz der Parameter ergeben könnte. Die statistische Prüfung läßt keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen erkennen.

3.3.4.3. Konsistenz des Ödems

Die Schwierigkeit, die sprachlich recht unterschiedlich ausgedrückte qualitative Charakterisierung des Ödems richtig zu werten, erlaubte nur die Unterteilung in zwei Gruppen: "Weiche bis teigige Konsistenz" gegenüber "Induriertem Ödem".
Bei praktisch gleichem Durchschnittsalter der beiden Gruppen (35 bzw. 37 Jahre) liegen, wie Abbildung 10 veranschaulicht, die 17-KS- und DHEA-Ausscheidungswerte bei den indurierten Formen noch unter denen der Gruppe mit weicheren Ödemen. Signifikant allerdings sind die Unterschiede nicht.

Abbildung 10: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei Patientinnen mit Lymphödemen unterschiedlicher Konsistenz (Darstellung in % des Normalwertes)



Ergänzend sei noch hinzugefügt, daß die mittlere Erkrankungsdauer, wie die Pathogenese des chronischen Ödems erwarten läßt, bei den weicheren Formen niedriger liegt als bei den indurierten (etwas mehr als 7 gegenüber fast 12 Jahren). Es läßt sich also der Einfluß der Erkrankungsdauer von dem möglicherweise vorhandenen Effekt verschiedener Konsistenz des Ödems nicht eindeutig trennen.

3.3.4.4. Ödeme bei rezidivierendem Erysipel

Die schon bekannten Veränderungen der 17-KS- und DHEA-Ausscheidung lassen sich auch bei den Patientinnen in der beschriebenen Weise beobachten, bei denen in der Anamnese rezidivierende Erysipele angegeben sind. Der Wert für die 17-KS liegt (bei 19 Patientinnen) im Mittel bei 6,7 mg/24 h, die DHEA-Ausscheidung bei 1,2 mg/24 h; der relative Anteil des DHEA beträgt 21 %.

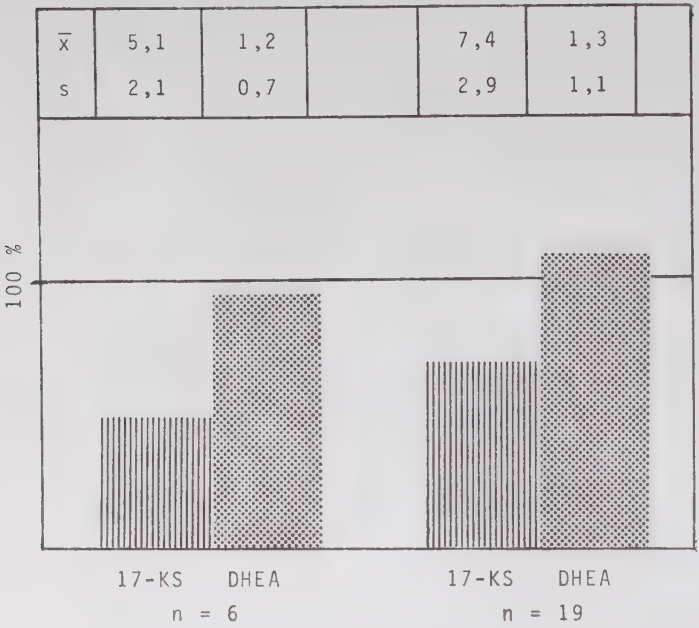
3.3.5. Untersuchung nach verschiedenen Ergebnissen klinisch-diagnostischer Verfahren

Die speziellen Informationen einzelner diagnostischer Untersuchungsverfahren legten es nahe, die durch sie gewonnenen Aussagen über die Art oder das Stadium der Erkrankung in Beziehung zu setzen zu den hormonellen Parametern der untersuchten Patientinnen.

3.3.5.1. Röntgenologische Untersuchungsverfahren

Bei 6 Kranken wurde durch die Phlebographie ein posthrombotisches Syndrom gesichert. Hormonelle Besonderheiten ergeben sich im Vergleich zu den bisherigen Befunden hier ebenso wenig wie in der Gruppe der 19 Frauen, bei denen lymphographisch ein hypoplastisches Lymphgefäßsystem beschrieben wurde. (Abbildung 11)

Abbildung 11: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bezogen auf Befunde röntgenologischer Untersuchungsverfahren (Darstellung in % des Normalwertes)

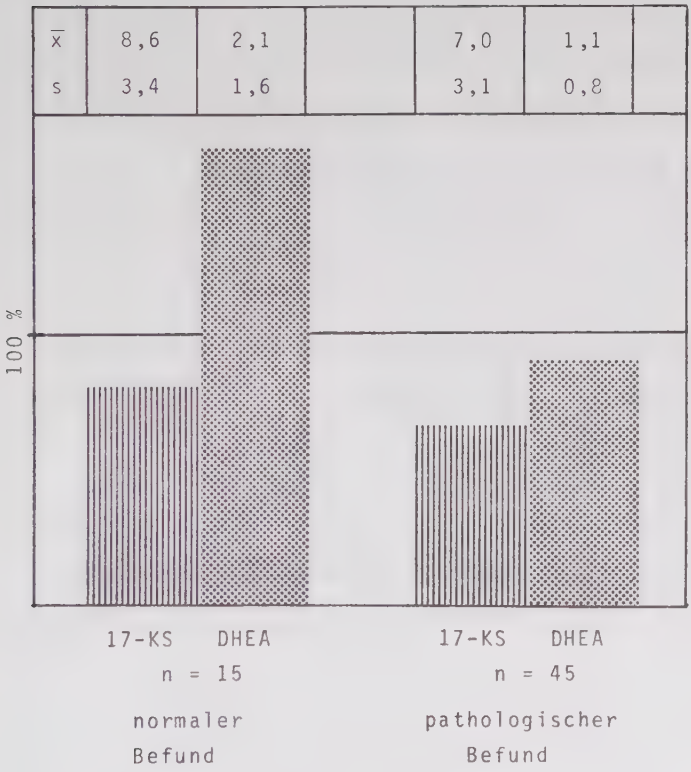


3.3.5.2. Isotopenmethode ("Quaddelresorbtionstest")

Bei der Funktionsprüfung des Lymphgefäßsystems mit radioaktivem Gold-Kolloid fiel auf, daß bei 15 Frauen mit klinisch manifesten Ödemen keine Lymphabflußbehinderung festgestellt werden konnte. Bei 45 Patientinnen sprach

der verzögerte Abtransport des kolloidalen Goldes für eine Lymphabflußstörung, die bei einzelnen Kranken schwerste Ausmaße annahm. (Abbildung 12)

Abbildung 12: Mittlere 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei Patientinnen mit normalem und mit pathologischem Befund im Quaddelresorbtionstest (Darstellung in % der Norm)



Wie Abbildung 12 demonstriert, ist vor allem die DHEA-Ausscheidung, aber auch die der 17-KS bei der Gruppe mit

einem pathologischen Befund im Quaddelresorbtionstest merklich niedriger als bei der Vergleichsgruppe mit normalem Befund. Die statistische Prüfung ergibt zwar nicht für die 17-KS, wohl aber für das DHEA einen signifikanten Unterschied ($p = 0{,}005$). Diese Differenz vor allem der DHEA-Ausscheidung läßt sich auch nicht durch das unterschiedliche Durchschnittsalter der beiden Gruppen (27 gegenüber 38 Jahre) erklären, zumal in den hier in Frage kommenden Altersklassen noch keine so wesentlichen Unterschiede der Ausscheidungsmengen zu verzeichnen sind.

3.3.5.3. Histologie

Bei 15 Frauen war eine Biopsie vom Fußrücken entnommen und histologisch beurteilt worden. Die Befunde gestatteten die Bildung von zwei Gruppen: 11 Patientinnen wiesen ein Lymphgefäß mit den histologischen Merkmalen einer chronischen Entzündung wie Sklerosierung, Fibrosierung oder narbiger Lumeneinengung auf. Ein hypoplastisches Lymphgefäß mit auffallend dünner Muscularis wurde bei 4 Kranken beobachtet.

Die Hormonausscheidungen entsprechen genau den schon mehrfach beschriebenen und zeigen auch für beide Gruppen nahezu dieselben Werte (Mittelwerte: 17-KS: 6,9 und 7,4 mg/24 h; DHEA: 1,1 und 1,1 mg/24 h; DHEA/17-KS: 0,18 und 0,15).

4. DISKUSSION

4.1. Schilddrüsenhormone

Die bei Hypo- und Hyperthyreose gelegentlich beobachteten myxödematösen Erscheinungen waren früher wohl der Anlaß für die Vermutungen, es könne möglicherweise auch das Lymphödem von einer Schilddrüsenfunktionsstörung begleitet sein oder gar mit ihr in einem ätiologischen Zusammenhang stehen.
Die mitgeteilten Fallbeschreibungen fügten sich allerdings keineswegs zu einem einheitlichen Bild, wie einer Bemerkung von LEVEN zu entnehmen ist: "Wie es kommt, daß die unter der Bezeichnung Trophödem Meige-Milroy beschriebenen Fälle mit Bezug auf die Schilddrüse einmal Hypofunktion, z.B. Fälle von Memmesheimer, Pereira, Petráček, das andere Mal Hyperfunktion, z.B. Fälle von Sainz de Aja, Goldschlag, Leven, aufweisen, bleibt vorläufig ungeklärt." (36)

In neuerer Zeit trat die Betrachtung einer Schilddrüsenfunktionsstörung als ätiologischer oder pathogenetischer Faktor für das Lymphödem weitgehend in den Hintergrund. Selbst für das Myxödem wird nicht mehr die veränderte

Sekretionsmenge der Schilddrüsenhormone an sich als Ursache angenommen (29).

Die hier vorliegenden Ergebnisse der Schilddrüsendiagnostik bei Patientinnen mit Lymphödemen lassen keine in irgend einer Weise typischen Besonderheiten erkennen, so daß der Schluß gerechtfertigt erscheint, es handle sich beim Zusammentreffen einer Schilddrüsenfunktionsstörung und einem Lymphödem lediglich um eine Koinzidenz.

4.2. Gonadotropine

Besonders das Lymphoedema praecox legt durch den Zeitpunkt und die Art seiner Manifestation den Gedanken an Zusammenhänge mit hormonellen Veränderungen, speziell solcher der Geschlechtshormone nahe. So schreibt ALLEN: "The predominant incidence among female patients, the onset in the majority of cases during adolescence and the accentuation during menstruation tend to indicate that the reproductive organs play a part in the condition." (1)
Neben den hier erwähnten Gesichtspunkten weist auch die schon in der Frühschwangerschaft bestehende verstärkte Ödemneigung (9) auf den Zusammenhang mit einer erhöhten Sekretion ovarieller Steroide hin.

Über den Wirkungsmechanismus des Progesterons bei der Beeinflussung variköser Beschwerden berichten SCHNEIDER und FISCHER: "In der Corpus-luteum-Phase und unter natürlichem Gelbkörperhormon beobachteten Goodrich und Wood eine gewisse Erschlaffung der Venen mit Zunahme von Druck, Dehnbarkeit und Füllung, Verlängerung der Kreislaufzeiten und Verlangsamung des venösen Rückstroms." (49)
BRUNNER nimmt analoge Veränderungen auch für die Lymphgefäße an: "Die Wirkung des Progesterons dürfte sich

deshalb auch bei den Lymphgefäßen in einer muskulären Atonie der Wandung äußern." (9)
Weitere Einflüsse des Progesterons bei der Entstehung eines Ödems schildert FÖLDI am Beispiel der Schwangerschaft: "Der Körper wird von Progesteron überschwemmt. Dieses Hormon führt zur Auflockerung der Gewebe, wodurch die Dehnbarkeit des Interstitiums zunimmt. Infolgedessen wird ein wichtiger Faktor der Lymphbildung und Lymphokinese abgeschwächt. Weiterhin verursacht dieses Hormon eine Natrium- und Wasserretention, wodurch aus einer bestehenden Ödembereitschaft ein Ödem entstehen kann." (18)

Neben dem Progesteron entfalten auch die Östrogene bestimmte Wirkungen, die die Manifestation eines Ödems begünstigen können. Außer einem Natrium- und Wasserretinierenden Effekt (SCHREINER 51) "fördern sie die Synthese der sauren Mukopolysaccharide im Bindegewebe und in der Gefäßwand... und bewirken eine Aufquellung der Grundsubstanz und der Kapillarendothelien mit der Folge einer verminderten Resistenz und erhöhten Permeabilität der Kapillaren und gesteigerter Ödemneigung." (SCHNEIDER und FISCHER 49)
Den ovariellen Steroiden kann also sicherlich eine fördernde Rolle bei der Entstehung eines Ödems zugeschrieben werden.

BRUNNER (7) und FÖLDI (17) heben die Bedeutung hormoneller Einflüsse als "auslösendes Moment" hervor, das bei insuffizientem oder schon vorgeschädigtem Lymphgefäßsystem ein chronisches lymphatisches Ödem induzieren könne.

Über eventuelle Störungen des HVL-Gonaden-Systems bei schon bestehendem Lymphödem sollte für diese Untersuchung die Bestimmung der LH- und FSH-Ausscheidung Auskunft geben. Diese Parameter lassen zwar nur indirekte Schlüsse auf den Funktionszustand der Ovarien zu, doch würden sich unter der Voraussetzung intakter Rückkoppelungsmechanismen Störungen der ovariellen Sekretion in einer veränderten Gonadotropinausscheidung niederschlagen müssen. Komplizierend greifen aber gerade in dieses hormonelle Regelungssystem die häufigen psychisch induzierten Störungen ein, die über eine hypothalamische Dysfunktion die Gonadotropinsekretion beeinflussen können.

Die Bestimmung der Gonadotropine ergab normale Ausscheidungswerte des LH bei 2/3, des FSH bei 4/5 der untersuchten Frauen. Der zunächst immerhin eindrucksvolle Anteil der Patientinnen mit erniedrigten LH- und FSH-Werten erscheint jedoch in einem etwas anderen Licht, wenn man berücksichtigt, daß die niedrigen Ausscheidungsmengen bei einem beträchtlichen Teil der Frauen mit anderen Einfluß-

größen als der allen gemeinsamen Erkrankung des Lymphödems in Verbindung gebracht werden konnten (Einnahme von Ovulationshemmern und unabhängig vom Lymphödem bestehende Zyklusstörungen).
Die verminderten Gonadotropinwerte deuten also möglicherweise bei einzelnen Frauen auf eine erhöhte Sekretion ovarieller Steroide hin, sie lassen aber sicherlich die Konstruktion eines strikten Zusammenhangs zwischen Lymphödem und ovarieller Dysfunktion nicht zu.

4.3. Hormone der Nebennierenrinde

4.3.1. Aussagekraft der 17-KS- und DHEA-Bestimmung

Eine Differenzierung der 17-KS nach der Produktionsstätte ist beim Mann nicht möglich, da neben der adrenocorticalen Androgensekretion auch die der Testes mit in die Bestimmung eingeht.
Bei der Frau hingegen stammen nach MÜLLER (40) nahezu alle 17-KS aus der NNR.
Sie enthalten neben den Androgenmetaboliten auch Abbauprodukte des Cortisols, doch beträgt deren Anteil nur etwa 5 % (52).
Die direkten Abkömmlinge des Testosterons machen nach STRAUSS und POCHI (55) 2-3 mg der täglichen 17-KS-Ausscheidung aus, den Hauptanteil stellen die Zwischen- bzw. Abbauprodukte Androsteron, Ätiocholanolon und Dehydroepiandrosteron.

Auf den Informationsgewinn durch eine zusätzliche Bestimmung der DHEA-Ausscheidung weist GÖBEL hin: "Wie bei den Überfunktionszuständen kann auch bei den Krankheitsbildern mit Unterfunktion der Nebennierenrinde eine Dehydroepiandrosteron-Bestimmung in Relation zu den 17-Ketosteroidwerten eine Beurteilung der Androgen-Aktivität der Nebennierenrinde, und damit eine Funktionsdiagnostik ähnlich den Corticoidbestimmungen ermöglichen." (21)

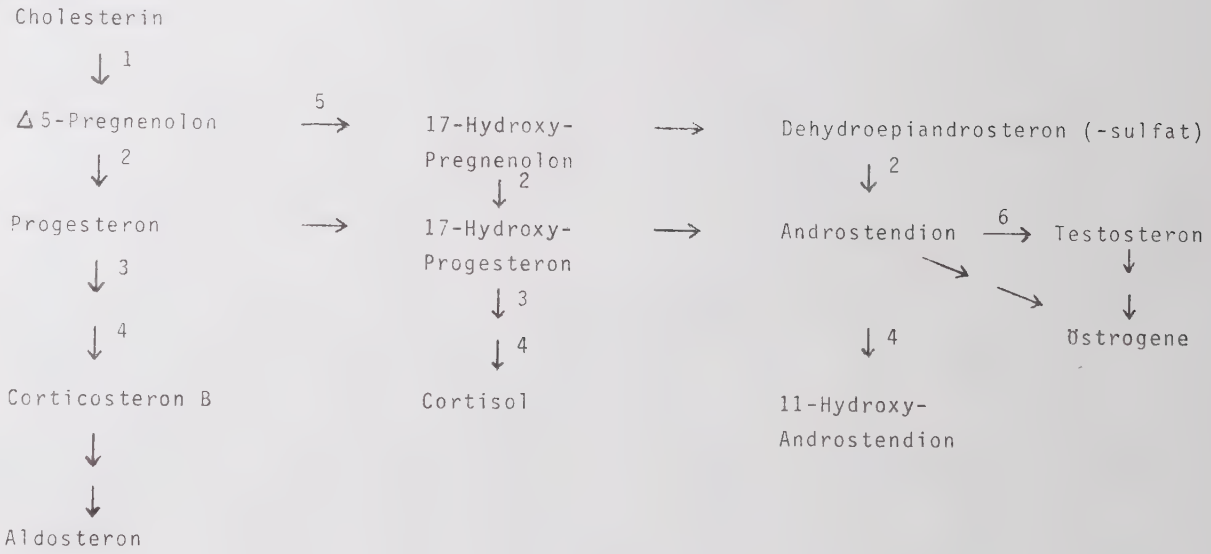
Die Frage, ob Ergebnisse der 17-KS- und DHEA-Bestimmung auch Rückschlüsse auf die allgemeine Funktionslage der NNR zulassen, kann nicht für alle zu erhebenden Befunde gleich beantwortet werden.
Betont werden muß zunächst, daß erhöhte 17-KS- und DHEA-Werte nur wenig aussagen. Sie können wie beim Morbus Cushing im Rahmen eines generellen Hypercorticismus stehen, sie können aber auch mit einer verminderten Cortisolsynthese vergesellschaftet sein wie beim Adrenogenitalen Syndrom. (45)
GÖBEL gibt eine erhöhte DHEA-Ausscheidung beim konstitutionellen Hirsutismus und bei der DHEA-bildenden NNR-Hyperplasie an und beschreibt dabei einen überhöhten Anstieg der DHEA-Sekretion nach ACTH-Stimulation bei verminderter Ausscheidung der Cortisolmetaboliten. (23)
Auch beim Stein-Leventhal-Syndrom geben erhöhte Androgenwerte keinerlei Hinweise auf die NNR-Funktion, da sie zum größten Teil aus den polycystisch veränderten Ovarien stammen. (SCHREINER 51)

Einen etwas einheitlicheren Aspekt bietet die Situation bei Gesunden: SIEGENTHALER merkt zur Regulation der NNR-Androgene an: "Wie die Glukokortikoide unterstehen auch die Androgene dem regulierenden Einfluß von ACTH." (52)
Allerdings wirkt sich dieser Einfluß wie GÖBEL beschreibt nicht in quantitativ gleicher Weise aus: Cortisol steigt

nach ACTH-Stimulation der NNR wesentlich stärker an als die Androgene. (22)
Die also beim Gesunden zumindest qualitativ bestehende Parallelität der Veränderung wird noch durch die auf das DHEA bezogene Feststellung LABHARTs unterstrichen: "Es besteht eine Tagesrythmik wie beim Cortisol." (34)

Ergeben sich nun bei der Bestimmung der 17-KS und des DHEA erniedrigte Werte, so lassen sich auch aus diesem Befund keine zwingenden Schlußfolgerungen auf die NNR-Funktion ableiten, die in Frage kommenden Möglichkeiten sind aber im Vergleich zu denen bei erhöhter Ausscheidung so sehr begrenzt, daß das Risiko einer Fehlinterpretation wesentlich herabgesetzt ist.
Sieht man einmal vom autonom Cortisol-produzierenden NNR-Adenom oder Karzinom ab, bei denen die 17-KS-Ausscheidung infolge der gehemmten ACTH-Sekretion absinken kann, so gehen nahezu regelmäßig erniedrigte 17-KS-Werte mit einer verminderten Cortisolproduktion einher. Dies läßt sich schließen aus der Betrachtung der Synthesewege der NNR und der bisher bekannten Enzymdefekte (Abbildung 13), dies zeigen aber auch die gemessenen Hormonausscheidungen bei NNR-Insuffizienz: So finden sich beim Morbus Addison neben der verminderten Cortisolproduktion in aller Regel die erniedrigten 17-KS-Werte (21) ebenso wie bei den übrigen Formen der herabgesetzten NNR-Funktion (34).

Abbildung 13: Schema der Corticosteroid-Biosynthese der NNR mit bekannten Enzymdefekten (vereinfacht in Anlehnung an PRADER und ZACHMANN 45)



Beteiligte Enzyme: 1) 20-Hydroxylase, 22-Hydroxylase, 20,22-Desmolase;
2) 3β-Dehydrogenase, Δ5- Δ4-Isomerase; 3) 21-Hydroxylase; 4) 11β-Hydroxylase;
5) 17-Hydroxylase; 6) 17-Reduktase;

Eine gemeinsame Verminderung der 17-KS und der Cortisolmetaboliten 17-Hydroxy-Steroide beschreiben LABHART und MÖLLER auch bei der latenten Form der NNR-Insuffizienz; die Veränderung wird selbst bei zunächst noch im Normbereich liegenden Urinausscheidungswerten nach ACTH-Stimulation deutlich erkennbar. (34)

Es zeigt sich also, daß die Aussagekraft einer verminderten 17-KS-Ausscheidung in Bezug auf eine Veränderung der NNR-Funktion bedeutend größer ist als die bei erhöhten Werten.
Auch für erniedrigte 17-KS trifft die schon zitierte Feststellung GÖBELs zu, daß die zusätzliche Bestimmung der DHEA-Ausscheidung die Interpretationsmöglichkeit der Befunde erweitert. (21)

4.3.2. Interpretation der dargestellten Ergebnisse

Die Untersuchung der 17-KS- und DHEA-Ausscheidung bei 77 Patientinnen mit Lymphödemen unterschiedlicher Ätiologie ergab für das Gesamtkollektiv signifikant verminderte 17-KS- und leicht erhöhte DHEA-Werte. Der prozentuale Anteil des DHEA an den Gesamt-17-KS lag ebenfalls signifikant höher als der bei Gesunden.
Es ließen sich zwei hauptsächliche Veränderungskonstellationen der beiden Größen herausstellen: Bei 31 Patientinnen wurden sowohl erniedrigte 17-KS als auch eine verminderte DHEA-Ausscheidung gemessen.
Bei einer zweiten Gruppe mit 33 Frauen wurden ebenfalls erniedrigte 17-KS-Werte beobachtet, die DHEA-Ausscheidung hingegen ergab mäßig erhöhte Absolutwerte, der relative Anteil war deutlich vermehrt.

Erniedrigte Werte der 17-KS-Bestimmung sprechen, wie dargelegt wurde, dann für eine eingeschränkte NNR-Funktion, wenn ein autonom Cortisol-produzierender Tumor mit reaktiver Verminderung der Androgene ausgeschlossen werden kann. Die Annahme eines mit der Erkrankung des Lymphödems so strikt wie die beobachtete Verminderung der 17-KS-Ausscheidung assoziierten Tumors ist bei der relativen Seltenheit der beiden Krankheitsbilder derart unwahrscheinlich, daß sie wohl vernachlässigt werden darf.

Es finden sich auch bei keiner der Patientinnen Hinweise auf klinische Zeichen einer Cortisolhypersekretion, was beim Vorliegen eines autonomen Tumors zumindest in einem Teil der Fälle zu erwarten wäre.
Allerdings finden sich auch weder in der Anamnese der Patientinnen noch in den klinischen Untersuchungsbefunden Angaben, die auf eine manifeste NNR-Insuffizienz hinweisen würden.
Es bietet sich also als wahrscheinlichste Deutung der erhobenen hormonellen Befunde das Vorliegen einer latenten NNR-Insuffizienz bei Patientinnen mit Lymphödemen an.

Bezieht man die DHEA-Ausscheidung mit in die Betrachtung ein, so ergibt sich für die beiden oben angeführten Gruppen folgendes Bild: Bei der ersten mit parallel verminderten 17-KS- und DHEA-Werten muß man eine insgesamt herabgesetzte Synthese-Leistungsfähigkeit der NNR annehmen, wobei eine unter normalen Umständen gerade noch ausreichende Cortisolsekretion möglich wäre.
Die erhöhte DHEA-Fraktion innerhalb der Gesamt-17-KS bei der zweiten Gruppe könnte auf einen partiellen Enzymdefekt hinweisen: Wie sich aus dem Schema der Corticoidsynthese ersehen läßt (Abbildung 13), ist diese Veränderungskonstellation am ehesten mit einer Verminderung der Aktivität der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase zu erklären. GÖBEL nimmt hier an, "daß bei jedweder Stimu-

lation DHEA relativ vermehrt und Cortisol relativ vermindert gebildet wird. Es besteht also eine sogenannte relative Cortisolinsuffizienz." (Mündliche Mitteilung)

Etwas aus dem Rahmen der dargestellten Veränderungen fallen die Ergebnisse bei 5 Frauen, bei denen deutlich erhöhte 17-KS- und DHEA-Ausscheidungsmengen bestimmt wurden. Wie bei der Besprechung der Interpretationsfähigkeit der Androgenausscheidungswerte dargestellt wurde, lassen erhöhte Befunde allein keine begründeten Rückschlüsse auf den Funktionszustand der NNR zu.
Auch geben weder die anamnestischen Angaben der Patientinnen noch die Befunde der klinischen Untersuchung weitere Aufschlüsse. Alle 5 Frauen berichteten über eine regelmäßige Periode. Klinisch war weder ein Hirsutismus noch etwa eine Virilisierung festzustellen.
Im Rahmen der endokrinologischen Krankheitsbilder wäre bei diesen Patientinnen neben einem NNR-Tumor eine subklinisch verlaufende Form des erworbenen Adrenogenitalen Syndroms in Erwägung zu ziehen (45).
In Frage käme auch trotz der (noch) fehlenden klinischen Symptomatik das Vorliegen eines Stein-Leventhal-Syndroms. STRAUSS und POCHI berichten von in vitro-Inkubationsversuchen mit Gewebe polycystischer Ovarien: "There is less 3β-ol dehydrogenase activity than normal resulting in an increase in pregnenolone, 17α-hydroxypregnenolone and dehydroepiandrosterone. A decrease in aromatization

of Δ 4-androstenedione and testosterone to estrogen with an increased accumulation of Δ 4-androstenedione and testosterone has also been found." (55)
Daß auch bei diesen 5 Patientinnen ein Defekt der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase eine Rolle spielen könnte, stellt eine interessante Möglichkeit dar. Die hohen 17-KS-Werte wären dann durch die stark erhöhte DHEA-Fraktion mitbedingt. Tatsächlich weichen bei allen 5 Frauen die 17-KS etwa um den Betrag des erhöhten DHEA-Wertes vom normalen Mittelwert ab.
In diesem Zusammenhang sei noch auf eine Bemerkung HUSMANNs hingewiesen: "Auffallend ist, daß wir bei unseren Patientinnen oft die Kombination "idiopathische Ödeme" und "polycystische Ovarien" fanden." (26)

Schließlich seien noch die 3 Patientinnen mit normaler 17-KS- und erniedrigter DHEA-Ausscheidung erwähnt. Diese Veränderungskonstellation beobachtete GÖBEL bei stark übergewichtigen Personen: "Bei Patienten mit Adipositas findet sich im allgemeinen eine Vermehrung der NNR-Cortisolproduktion. Die Dehydroepiandrosteron-produktion der NNR ist dagegen bei einem Vergleich mit den Normalwerten vermindert." (22)
Da alle 3 Patientinnen deutliches Übergewicht aufweisen, würden die Befunde keine Besonderheit darstellen. Es spricht bei dieser Konstellation der Ausscheidungsverhältnisse auch nichts für eine verminderte Cortisol-

produktion, weshalb man diese 3 Frauen wohl in die Gruppe der 5 Patientinnen mit normalen Ausscheidungswerten einreihen kann.

Einfluß der Ätiologie und des Stadiums der Erkrankung:

Die Ergebnisse der 17-KS- und DHEA-Bestimmung lassen für die einzelnen Gruppen mit unterschiedlicher Ätiologie des Lymphödems in Richtung und Betrag nahezu dieselben Veränderungen erkennen.
Dieses völlig unabhängig von der Ätiologie zu beobachtende Phänomen legt die Annahme nahe, es handle sich um eine mit der Erkrankung des Lymphödems schlechthin einhergehende oder gar von ihr beeinflußte, dann also gewissermaßen reaktive Herabsetzung der NNR-Funktionsfähigkeit.
Eine Stütze erfährt diese Annahme durch die Befunde bei Ödemen verschiedenen Ausprägungsgrades und unterschiedlicher Konsistenz: Es wurde eine mit zunehmendem Ausprägungsgrad des Ödems abnehmende Hormonausscheidung beobachtet; bei den indurierten Ödemen lagen die Parameter noch unter denen der Gruppe mit der weicheren Form.
Auch die in einem negativen Korrelationskoeffizienten zum Ausdruck kommende reziproke Beziehung zwischen Erkrankungsdauer und Hormonausscheidungsmenge deutet in diese Richtung. Einen weiteren Hinweis geben schließlich die Meßwertveränderungen bei den verschiedenen Ergebnissen des Quaddelresorbtionstestes: Mit zunehmend patho-

logischem Befund ließ sich eine Abnahme des Betrags der hormonellen Parameter feststellen.
Die mit gewissen Kriterien eines länger bestehenden und/oder stärker ausgeprägten Ödems einhergehende Abnahme der Hormonausscheidung ist zwar innerhalb der einzelnen Gruppen nicht signifikant nachzuweisen; auch kann eine eventuelle Interferenz der herangezogenen Merkmale untereinander kaum geklärt werden; selbst ein Einfluß des Alters der Patientinnen war nicht immer sicher auszuschließen.
Betrachtet man die Gruppen aber im Zusammenhang, so fällt doch die bemerkenswert gleichförmige Tendenz der hormonellen Veränderungen auf.
Der bei sämtlichen Gruppen vor allem im Anfangsstadium der Erkrankung erhöhte DHEA-Anteil mit seinem später erfolgenden Abfall könnte darauf hindeuten, daß die Beeinträchtigung der NNR-Funktion mit einer Herabsetzung der Aktivität der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase beginnt. Sie setzt sich möglicherweise fort in einer Störung auch der davor liegenden Syntheseschritte, was zu dem Abfall der Hormonausscheidungsmengen führen würde. Jetzt wäre die herabgesetzte Aktivität der 3β-Hydroxysteroid-Dehydrogenase an die allgemeine Funktionsminderung angeglichen; der zuvor als Ausdruck des isolierten Enzymdefektes erhöhte DHEA-Anteil würde wie beobachtet absinken.

Eine zweite Interpretationsmöglichkeit läßt sich allerdings durch die beschriebenen Befunde der Hormonausscheidungen nicht mit Bestimmtheit widerlegen: Es wäre denkbar, daß sich ein chronisches Ödem in dieser Form nur bei Menschen entwickelt, bei denen eine Einschränkung der NNR-Funktion schon primär vorhanden ist. In diesem Fall wäre die verminderte Cortisolproduktion von Anfang an ein möglicher pathogenetischer Faktor in der Entwicklung des chronischen Ödems: Sie würde bei einer entstehenden Insuffizienz des Lymphgefäßsystems, deren Ätiologie unterschiedlich sein kann, die Entwicklung zur fortschreitend fibrosierenden Verdickung begünstigen oder so ausgeprägt erst ermöglichen.
Daß dies bei einer erst mit der Erkrankung des Lymphödems einhergehenden oder gar durch sie hervorgerufenen latenten NNR-Insuffizienz in einem etwas späteren Stadium der Pathogenese ebenfalls zutreffen kann, verdeutlicht die Schwierigkeit der Interpretation.

Im Ganzen gesehen sprechen aber die Befunde einer mit zunehmendem Schweregrad des Ödems abnehmenden Hormonausscheidung eher für eine parallel verlaufende, sich möglicherweise gegenseitig beeinflussende Störung des Lymphkreislaufs und der NNR.

4.3.3. Übereinstimmung der Ergebnisse mit anderen Untersuchungen

Die einzige Veröffentlichung über eine direkte Untersuchung der NNR-Funktion bei Patienten mit Lymphödemen stammt von einer russischen Arbeitsgruppe. Das mit einer anderen Methode ermittelte Ergebnis stimmt mit dem in dieser Untersuchung dargestellten überein.
GORSHKOV u. Mitarb. (24) bestimmten bei 22 an einem Lymphödem erkrankten Patienten (17 Frauen, 5 Männer) fluorimetrisch (nach De Moor) den Plasmagehalt an 11-Hydroxy-Corticosteroiden vor und nach ACTH-Stimulation der NNR. Sie fanden den durchschnittlichen Ausgangsspiegel mit 10,3 ug % auf etwa die Hälfte des angegebenen Normalwertes (23,8 ug %) erniedrigt; nur bei 4 der Untersuchten lag er im normalen Schwankungsbereich.
Nach intramuskulärer Gabe von 25 E ACTH fanden sie nur einen sehr schwach ausgeprägten Anstieg der 11-Hydroxysteroide, der etwa einem viertel des Anstiegs bei Gesunden entsprach (4,5 gegenüber normalerweise 16,4 ug %).

Eine getrennte Betrachtung der Werte bei Patienten mit primären und bei solchen mit sekundären Lymphödemen ließ erkennen, daß bei den beiden Gruppen weder der Ausgangsspiegel der 11-Hydroxysteroide noch die Reagibilität der NNR auf ACTH-Verabreichung sich wesentlich voneinander unterschieden. Erwähnenswert ist höchstens die fast aus-

bleibende Reaktion auf ACTH-Gabe bei den Patienten mit primären Lymphödemen; die 11-Hydroxysteroide stiegen bei ihnen nur um durchschnittlich 1 ug % an.

Weiterhin unterteilten sie ihr Untersuchungsgut nach der Konsistenz des Ödems in eine Gruppe mit weichem "Lymphödem" und eine mit hartem "fibrotischem Ödem".
Bei beiden Gruppen fand sich ein erniedrigter Ausgangswert der 11-Hydroxysteroide mit stark herabgesetzter Reaktion auf ACTH. Erwähnenswerte Unterschiede zwischen den Gruppen stellten sie nicht fest.

Sie fassen zusammen: (übersetzt) "So ist also bei allen Elephantiasis-Kranken unabhängig von Form und Stadium der Erkrankung der 11-Hydroxysteroid-Gehalt im Plasma des peripheren Blutes bedeutend verringert und die Reservemöglichkeiten der Nebennierenrinde sind vermindert, was man wahrscheinlich als eines der Glieder in der pathogenetischen Kette der Entwicklung der Elephantiasis ansehen kann." (24)

4.3.4. Wirkungen von Corticosteroiden und Auswirkungen eines Mangels auf das Bindegewebe

Unter den vielfältigen für die Pathogenese des chronisch lymphatischen Ödems bedeutsamen Mechanismen erregt im Zusammenhang mit den Corticosteroiden gerade die Reaktion des Bindegewebes besonderes Interesse.
ASBOE-HANSEN untersuchte den Einfluß von Glucocorticoiden auf das Bindegewebe. Er beschreibt eine hemmende Wirkung auf Fibroblasten: "An inhibition of the growth and migration of fibroblasts in culture has been observed under the influence of glucocorticoids. The amount of collagen is reduced in fibroblast cultures, and the biosynthesis of collagen has been found to be inhibited in chick embryo cultures." (3)
Aber nicht nur die Zellaktivität innerhalb des Bindegewebes, auch die Grundsubstanz zeigt Veränderungen: "...the connective tissue ground substance is changed, the content of acid mucopolysaccharides being lowered. ... The synthesis of chondroitin sulfates of connective tissue ground substance has also been shown to be inhibited, especially in healing wounds." (3)
Die Gefäße werden ebenfalls beeinflußt: "Cortisol and similar hormones have a capillary-tightening effect and a vascular constriction comes about." (3)
STARY (54) führt eine Fülle weiterer experimenteller Befunde an, die alle das eben dargelegte Wirkungsspektrum

der Corticoide bestätigen.
Berichte über Veränderungen im Bindegewebe der Haut bei endokrinologischen Erkrankungen stehen im Einklang mit den experimentellen Befunden.
ARHO maß mit einer röntgenologischen Methode die Hautdicke, die, wie er anführt, in etwa mit dem Kollagengehalt der Haut korreliert, unter anderem auch bei Patienten mit Morbus Cushing. Er stellt fest: "Patients with Cushing´s syndrome had skin thickness values that were lower than normal to a statistically highly significant extent ($p < 0{,}001$)." (2)
Bei mit Cortison behandelten Patienten mit rheumatoider Arthritis maß er ebenfalls eine verminderte Hautdicke, die nicht mit Cortison behandelten hingegen wiesen normale Werte auf (2).

Die Angaben von BLACK et al. eines signifikant verminderten Kollagengehalts der Haut neben einer ebenfalls signifikant verringerten Hautdicke bei 20 Patienten mit Panhypopituitarismus scheinen den bisher geschilderten Befunden zu widersprechen. Doch muß beachtet werden, daß die sekundäre NNR-Insuffizienz bei diesen Kranken ausgeglichen war. "All the patients with hypopituitarism had received replacement therapy with hydrocortisone and thyroxine for at least 6 months before the study." (4)

Die Cortisolwirkung auf das Bindegewebe fassen LABHART

und MÖLLER zusammen: "Das Fibroblastenwachstum wird gehemmt, die Kollagenfasern werden in eine homogene Masse umgewandelt und die Grundsubstanz wird reduziert, sein Gehalt an sauren Mucopolysacchariden vermindert." (34)

Eine herabgesetzte Cortisolproduktion der NNR wird sich beim Bindegewebe in der Form zeigen, daß die beschriebenen Corticoidwirkungen nur abgeschwächt zum Ausdruck kommen oder gar fehlen. Dies würde sich in einer ungehemmteren Fibroblastenproliferation äußern, sowie in einer Zunahme des Gehalts an Kollagen und sauren Mucopolysacchariden.
GIANNETTI et al. untersuchten den Kollagen- und Mucopolysaccharidgehalt der Haut bei adrenalektomierten Ratten und verglichen ihn mit dem einer Gruppe unbehandelter Tiere. Sie fanden zwar nicht den Gehalt an Kollagen, wohl aber den an Mucopolysacchariden, speziell Chondroitinsulfat B und an Sialoproteinen signifikant erhöht. (19)
ARHO, der wie erwähnt bei Patienten mit Cushing-Syndrom eine deutlich herabgesetzte Hautdicke gemessen hatte, schildert folgende Beobachtung: "It may be mentioned that an increase in skin thickness by 0,2 mm was observed after adrenalectomy in one patient." (2) (Anmerkung: 0,2 mm entsprechen etwa 1/4 der vorherigen Hautdicke)

Eine klinische Erfahrung gibt GÖBEL wieder: "Wie Cortisol-

überschuß bekannterweise zur verschlechterten Wundheilung führt, führt andererseits der Cortisolmangel zu einer verstärkten Sklerosierung des Gewebes. Wie erkennen das an der häufigen Bildung des Narbenkeloids bei den Patienten mit NNR-Enzymopathie." (Mündliche Mitteilung)

4.3.5. Beeinflussung der Pathogenese des Lymphödems

SCHNEIDER und FISCHER (50) weisen ausführlich auf die Bedeutung des Bindegewebes und seiner Grundsubstanz für die Ödempathogenese hin. Innerhalb der Grundsubstanz heben sie die wichtige Rolle der Wasserbindungskapazität der Mucopolysaccharide, speziell der Hyaluronsäure hervor. Angaben von RIENTIS, der eine lineare Relation zwischen Hyaluronat- und Wassergehalt verschiedener Gewebe bis zu einem gewissen Grenzwert feststellte, deuten sie als Hinweis auf eine feste Beziehung der beiden Größen.

Nach der Erwähnung der von BUDDECKE u. Mitarb. festgestellten 10 - 100 fach höher liegenden Wasserbindungsfähigkeit von Chondroitinsulfatproteinen gegenüber freiem Chondroitinsulfat folgern sie: "Diese Gegebenheiten lassen die Eiweißdiapedese in einer ganz neuen Bedeutung und Funktion erscheinen und dürften auch für die Pathogenese der Ödembildung und die nachfolgende (acelluläre) Sklerosierung dann noch besonders entscheidend werden, wenn

sich Wasser- und Mucopolysaccharid-Eiweißgehalt gegenseitig so beeinflussen würden, daß auf die Dauer die Vermehrung *eines* Faktors regulatorisch eine solche des anderen nach sich ziehen würde mit dem Ziel, ein neues Gleichgewicht herzustellen." (50)
Träfe dies zu, so würde sich zweifellos eine wegen verminderter Cortisoleinwirkung ungehemmtere Mucopolysaccharidsynthese als ödemstabilisierendes Moment schon in der Anfangsphase der Ödembildung erweisen.

Wiederum Bindegewebsveränderungen sind es, die das charakteristische Merkmal chronisch lymphatischer Ödeme ausmachen: die Sklerosierung und Fibrosierung.
Initial scheint für diese Veränderungen dem Proteingehalt der Ödemflüssigkeit eine wesentliche Bedeutung zuzukommen. FÖLDI erwähnt Untersuchungen von TAYLOR et al., die die durchschnittliche Eiweißkonzentration bei lymphostatischen Ödemen mit 2,8 g % bestimmt hatten. "Ein ähnlich hoher Eiweißgehalt findet sich sonst nur bei einem entzündlichen Ödem. Der Eiweißgehalt in Ödemflüssigkeiten anderen Ursprungs ist erheblich geringer." (17)
BRUNNER beschreibt die Reaktion des Bindegewebes: "Jede Proteinanreicherung führt regelmäßig nach einer gewissen Zeit zu Bindegewebsproliferation. Es kommt zur interstitiellen Fibrose, das Ödem wird hart." (7)
RÜTTIMANN stellt sogar fest: "Je proteinreicher das Ödem, umso rascher entsteht die Sklerose." (47)

BRUNNER fährt fort: "Die Verhärtung des Ödems verläuft bei den primären und sekundären Lymphödemen gleich. Wenn die Proteinanreicherung im subcutanen Gewebe ein irreversibles Ausmaß erreicht hat, unterhält sich die Lymphödemkrankheit durch folgenden Circulus vitiosus selbst: gestörte Lymphdrainage - Proteinanreicherung - formativer Reiz auf die Fibroblasten - Bindegewebsproliferation - Verschlechterung der Lymphdrainage - Zunahme der Proteinanreicherung." (7)

Diese Kette sich gegenseitig fördernder Faktoren wird durch eine Verminderung der Cortisolsekretion offensichtlich an einer entscheidenden Stelle verstärkt: Der Proliferationsanreiz auf die Fibroblasten durch das eiweißreiche Ödem kann ungehinderter seine Wirkung entfalten, wenn der hemmende Einfluß der Corticoide vermindert ist.

Eine latente NNR-Insuffizienz, deren gemeinsames Vorkommen mit dem Lymphödem in dieser Arbeit mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit festgestellt und durch die Untersuchungen von GORSHKOV et al. bestätigt wird, erweist sich also als ein möglicher Faktor in der Pathogenese des chronisch lymphatischen Ödems: Eine verminderte Cortisolsekretion bzw. eine herabgesetzte Leistungsfähigkeit der NNR bei Belastungen (z.B. durch Krankheit) macht eine un-

gehinderte Reaktion des Bindegewebes auf einen Reiz hin möglich. Es resultiert eine Zunahme saurer Mucopolysaccharide, deren Bedeutung für das Ödem in ihrer hohen Wasserbindungskapazität zu sehen ist, und eine verstärkte Neigung zu sklerosierenden und fibrosierenden Bindegewebsveränderungen, die das Ödem schließlich irreversibel werden lassen.

4.3.6. Therapeutische Konsequenzen

Wurde die pharmakologische Wirkung der Corticoide bisher schon benutzt, um durch "Zurückdrängung der Sklerosierungsvorgänge infolge der durch Vermehrung der Grundsubstanz aktivierten faserbildenden Fibrozyten" (KÖSTLER 32) eine Proliferationsprophylaxe zu erzielen, so findet diese Therapieform hier nun eine weitere Begründung: Es erscheint sinnvoll, die verminderte Sekretionsleistung der NNR bzw. ihre herabgesetzte Reaktionsmöglichkeit auf Belastungen durch die Gabe von Corticoiden auszugleichen. Durch eine schon in der Anfangsphase der Erkrankung erfolgende Substitutionstherapie ließe sich sicherlich die ursprünglich verstärkte Tendenz zu sklerosierenden und fibrosierenden Bindegewebsreaktionen vermindern.

5. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 77 Patientinnen mit Lymphödemen der Universitäts-Hautklinik Tübingen wurden Funktionen der Schilddrüse, des Hypophysenvorderlappen-Gonaden-Systems und der Nebennierenrinde untersucht.

Eine Störung der Schilddrüsenfunktion wurde nicht beobachtet. Die Parameter der T_3-Bindungskapazität, des Gesamt-Thyroxins, des FT_4-Index und der PBJ-Bestimmung lagen für die überwiegende Mehrzahl der Patientinnen im Normbereich.

Die immunologische Bestimmung der Gonadotropine LH und FSH im 24-Stunden-Urin ermöglichte eine abschätzende Beurteilung der Funktion des HVL-Gonaden-Systems.
Die LH-Ausscheidungsmengen wiesen bei beinahe 1/3 der untersuchten Patientinnen, die des FSH bei fast 1/5 von ihnen erniedrigte Werte auf. Allerdings zeichnete sich bei einem beträchtlichen Teil dieser Frauen die Möglichkeit einer Beeinflussung der Gonadotropinausscheidung durch die Einnahme von Ovulationshemmern oder ein Zusammenhang mit unabhängig vom Lyphödem bestehenden Zyklusstörungen ab. Die Ergebnisse lassen jedenfalls die Annahme einer Beziehung zwischen der Erkrankung des Lymphödems und Störungen des HVL-Gonaden-Systems, also auch

der ovariellen Sekretion, nicht zu.

Deutliche Veränderungen fanden sich bei der Bestimmung der 17-Ketosteroide und des Dehydroepiandrosterons im 24-Stunden-Urin.
Die Messung der 17-KS-Ausscheidung ergab signifikant erniedrigte Werte. Das DHEA war absolut etwas erhöht, sein relativer Anteil an den Gesamt-17-KS lag signifikant über der Norm.
Es wird dargelegt, daß diese Konstellation mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit auf eine latente Insuffizienz der NNR hinweist.
Die Ergebnisse zeigen, daß die hormonellen Veränderungen von der Ätiologie des Lymphödems unabhängig sind; sie lassen die Vermutung zu, daß sie sich bei länger bestehendem oder stärker ausgeprägtem Ödem eher verschlimmern.
Manches spricht für die Annahme einer zusammen mit der Entstehung des Lymphödems sich entwickelnden Verminderung der Leistungsfähigkeit der NNR, deren Genese allerdings völlig im Dunkeln liegt.
Ihre mögliche Bedeutung für die Pathogenese des chronisch lymphatischen Ödems könnte in einem verminderten Einfluß von Glucocorticoiden auf das Bindegewebe zu suchen sein. Dies würde eine verstärkte Neigung zu sklerosierenden und fibrosierenden Bindegewebsreaktionen erklären.
Therapeutisch bietet sich eine Substitution mit Corticosteroiden an.

LITERATUR

1. Allen, E. V. — Lymphedema of the extremities Arch. intern. Med. 54, 606-624 (1934)

2. Arho, P. — Skin thickness and collagen content in some endocrine, connective tissue and skin deseases Diss. Helsinki 1972

3. Asboe-Hansen, G. — Influence of Corticosteroids on Connective Tissue Dermatologica (Basel) 152, Suppl.1 127-132 (1976)

4. Black, M. M., Shuster, S., Bottoms, E. — Skin collagen and thickness in acromegaly and hypopituitarism Clin. Endocr. (Oxford) 1, 259-263 (1972)

5. Black, M., Shuster, S., Bottoms, E. — Skin collagen and thickness in Cushing's Syndrome Arch. derm. Forsch. 246, 365-368 (1973)

6. Böhm, P., Franken, F. H., Irmscher, K. — Beitrag zum Problem des idiopathischen Ödems Klin. Wschr. 41, 1155-1161 (1963)

7. Brunner, U. — Das Lymphödem der unteren Extremität Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien, 1969

8. Brunner, U. — Zur Frühdiagnose des primären Lymphödems der Beine VASA (Bern) 1, 293-302 (1972)

9. Brunner, U., Andres, J. — Primäres Lymphödem und Schwangerschaft in: Brunner, U., Bolliger, A., Stemmer, R.: Probleme des geschwollenen Beines, Band 22 der Reihe Aktuelle Probleme in der Angiologie :128-134, Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1973

10. Brunner, U., Bolliger, A., Stemmer, R.
Probleme des geschwollenen Beines
Band 22 der Reihe Aktuelle Probleme in der Angiologie
Verlag Hans Huber, Bern, Stuttgart, Wien 1973

11. Cerimele, D., Giannetti, A., Bruni, L., Pazzaglia, A.
Ormoni sessuali e tessuto connetivo cutaneo
Minerva derm. (Torino) 46, 55-57 (1971)

12. Clodius, L.
Lymphedema
Georg Thieme Publishers Stuttgart 1977

13. Courtice, F. C.
The Chemistry of Lymph
in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, 3. Band/6. Teil, 311-362
Springer Verlag Berlin,Heidelberg, New York 1972

14. Fischer, H.
Das dicke Bein
Med. Welt., N. F., 25, 1429-1432 (1974)

15. Földi, M.
Interrelationen zwischen venös und lymphatisch bedingten Ödemen
in: Klüken, N.: Ergebnisse der Angiologie Band 3
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart, New York 1970

16. Földi, M.
Physiologie und Pathophysiologie des Lymphgefäßsystems
in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, 3. Band/6. Teil, 239-310
Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

17. Földi, M.
Lymphgefäßerkrankungen
in: Földi, M., Klüken, N., Collard, M.: Praxis der Lymphgefäß- und Venenerkrankungen
Bd. 4 Orientierung Fortbildung Praxis (OFP) :3-64, Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1974

18. Földi, M. M., Collard, M., Servelle, M.
Erkrankungen des Lymphsystems
Witzstrock Baden-Baden, Brüssel 1971

19. Giannetti, A., Cerimele, D., Pazzaglia, A., Bruni, L.
Ormoni glicoattivi e tessuto connetivo cutaneo
Minerva derm. (Torino) 46, 58-60 (1971)

20. Glatzel, H.
Tabulae Diaeteticae
Aesopus Verlag Milano, München, Lugano 1973

21. Göbel, P.
Über die Schwefelsäure-Alkohol-Reaktion von Dehydroepiandrosteron und ihre klinische Bedeutung
Endokrinologie 37, Heft 2/3, 65-86 (1959)

22. Göbel, P.
Über ein Verfahren zur Bestimmung der NNR-Sekretionsraten von Cortisol und Dehydroepiandrosteron
in: Hoffmann, G.: Radio-Isotope in der Endokrinologie, :359-364
F. K. Schattauer Verlag Stuttgart 1965

23. Göbel, P.
Der adrenale Hirsutismus
Endokrinologie 52, Heft 3/4, 168-201 (1967)

24. Gorshkov, S. Z., Podzharskaya, E.E., Sulim, I. A.
O funktsh kory nadpochechikow u bol´nykh slonovost´iu
SOV. MED., 31, 53-58 (1968)

25. Grant, J. K.
The metabolism of steroids by skin in man
Brit. J. Derm. 81, Suppl. 2, 18-22 (1969)

26. Husmann, F.
Die Sexualhormone
Bd. 14 der Reihe Medizin von heute herausgegeben von den Tropon-Werken, Köln, Mühlheim 1976

27. Huth, F.
Allgemeine Pathologie des Lymphgefäßsystems
in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie 3. Band/6. Teil, 457-578, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

28. Huth, F. — Morphologische Veränderungen bei Lymphstauungen der Extremitäten und verschiedener Organe. Folia angiol. (Berl.) 21, 253-260 (1973)

29. Jores, A., Nowakowski, H. — Praktische Endokrinologie und Hormontherapie nicht endokriner Erkrankungen. 4. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976

30. Keller, G., Pavlik, F. — Histologische Untersuchungen an Unterschenkelvenen beim post-thrombotischen Syndrom, Teil 1. Z. Hautkr. 50, 955-962 (1975)

31. Kerl, H., Kresbach, H. — Zur Histomorphologie und Histochemie der Varizen. Z. Hautkr. 48, 499-506 (1973)

32. Köstler, E. — Das Trophödem (Nonne-Milroy-Meige). Derm. Mschr. 162, 455-477 (1976)

33. Krakovsky, N. J., Kolesnikova, R.S., Varava, B. N. — Der Zustand des lymphatischen Systems bei chronisch-venöser Insuffizienz der unteren Extremitäten. Folia angiol. (Berl.) 20, 348-349 (1972)

34. Labhart, A. — Klinik der inneren Sekretion. 2. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

35. Leak, L.V. — The Fine Structure and Function of the Lymphatic Vascular System in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie 3. Band/6. Teil, :149-196, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

36. Leven — Zur Kenntnis des Trophödem Meige-Milroy. Derm. Wschr. 96, 777-783 (1929)

37. May, R. — Die Problematik des Beckenvenensporns. VASA (Bern) 3, 28-33 (1974)

38. Memmesheimer, A.M. — Zur Kasuistik und Ätiologie des Trophödem Meige. Derm. Zschr. 55, 23-28 (1929)

39. Molen Van der, H.R. — Erysipele beim Lymphödem in: Brunner, U., Bolliger, A., Stemmer, R.: Probleme des geschwollenen Beines, Band 22 der Reihe Aktuelle Probleme in der Angiologie, :186-192, Verlag Hans Huber Bern, Stuttgart 1973

40. Müller, J. — Untersuchungsmethoden der Nebennierenrindenfunktion in: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl., :387-426, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

41. Nabors, Ch.J.jr., Berliner, D.L. — Corticosteroid metabolism during wound healing J. invest. Derm. 52, 465-473 (1969)

42. Otaka, Y. — Biochemistry and Pathology of Connective Tissue Georg Thieme Publishers Stuttgart, Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1974

43. Pastinsky, I., Rácz, I. — Hautveränderungen bei inneren Krankheiten 2. Aufl., Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1974

44. Pfannenstiel, P. — Diagnostik von Schilddrüsenerkrankungen 2. Aufl., Byk-Mallinckrodt Radiopharmazeutika-Diagnostika 1976

45. Prader, A., Zachmann, M. — Das adrenogenitale Syndrom in: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl., 366-386, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

46. Rüttimann, A. — Progress in Lymphology Georg Thieme Verlag Stuttgart 1967

47. Rüttimann, A. — Lymphsystem in: Siegenthaler, W.: Klinische Pathophysiologie, 2. Aufl., 646-655, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

48. Rusznyák, J., Földi, M., Szabó, G. — Lymphologie 2. Aufl., Gustav Fischer Verlag Stuttgart 1969

49. Schneider, W., Fischer, H. — Die chronisch venöse Insuffizienz Ferdinand Enke Verlag Stuttgart 1969

50. Schneider, W., Fischer, H. — Die Elephantiasis in: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Erg.-Werk III/2, :307-427 Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1969

51. Schreiner, W. E. — Ovar in: Labhart, A.: Klinik der inneren Sekretion, 2. Aufl., :523-686, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1971

52. Siegenthaler, W. — Klinische Pathophysiologie 2. Aufl., Georg Thieme Verlag Stuttgart 1973

53. Sigg, K. — Varizen, Ulcus cruris und Thrombose 4. Aufl., Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1976

54. Stary, Z. — Chemistry of the Cutis in: Jadassohn, J.: Handbuch der Haut- und Geschlechtskrankheiten Erg.-Werk Bd. 1/Teil 3, :577-706 Springer Verlag Berlin, Göttingen, Heidelberg 1963

55. Strauss, J. S., Pochi, P. E. — Recent advances in androgen metabolism and their relation to the skin Arch. Derm. (Chicago) 100, 621-636 (1969)

56. Tsurufuji, S., Nakagawa, H., Ohno, T., Fukuhura, M. — Metabolic Study of the Action Mechanism of Anti-inflammatory Steroids in: Otaka, J.: Biochemistry and Pathology of Connective Tissue :139-151, Georg Thieme Publishers Stuttgart, Igaku Shoin Ltd. Tokyo 1974

57. Vogel, G. — The Pharmacology of the Lymph and the Lymphatic System in: Handbuch der Allgemeinen Pathologie, 3. Band/6. Teil, :363-404, Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1972

L E B E N S L A U F :

Am 17. Mai 1951 wurde ich, Gottfried Najuch, als Sohn des Lehrers Leo Najuch und seiner Ehefrau Luise geborene Gleichauf in Oberndorf/N geboren.
Nach vier Jahren Grundschule in Winzeln/Kreis Rottweil (1958 - 1962) wechselte ich auf das altsprachliche Albertus-Magnus-Gymnasium in Rottweil über, an dem ich am 9.6. 1970 das Abitur ablegte.
Die folgenden zwei Jahre diente ich im Sanitätswesen der Bundeswehr in München.
Im Wintersemester 1972/73 nahm ich mein Medizinstudium an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen auf; am 25. Oktober 1979 schloß ich es erfolgreich mit der Ärztlichen Prüfung ab.